INTER-MEMO

Fiches de synthèse illustrées

HEMATOLOGIE

4ème Edition

ECN



Jérôme LEFEVRE



Inter Mémo d'Hématologie

Orientation diagnostique

126. Immunoglobuline monoclonale
311. Eosinophilie
316. Hémogramme : indications et interprétations
327. Phénomène de Raynaud
332. Splénomégalie
334. Syndrome mononucléosique

Pathologie de la ligne blanche

143. Agranulocytose médicamenteuse

Pathologie du globule rouge

297. Anémie
222. Anémie par carence martiale
242. Hémochromatose

Pathologie des plaquettes

335. Thrombopénie

Pathologie de l'hémostase

339. Trouble de l'hémostase et de la coagulation

Oncohématologie

163. Leucémie lymphoïde chronique
162. Leucémie aiguës
161. Dysmyélopoïèse
165. Maladie de Vaquez
164. Lymphome malins
166. Myélome multiple des os

Traitement

178. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang
182. Accidents des anticoagulants
202. Exposition accidentelle du sang

INTERNAT – MEMOIRE

Fiches de synthèse illustrées

HEMATOLOGIE

4ème édition

Jérémie LEFEVRE

TABLE DES MATIERES

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

PATHOLOGIE DE LA LIGNE BLANCHE

PATHOLOGIES DU GLOBULE ROUGE

PATHOLOGIE DES PLAQUETTES

PATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE

ONCOHEMATOLOGIE

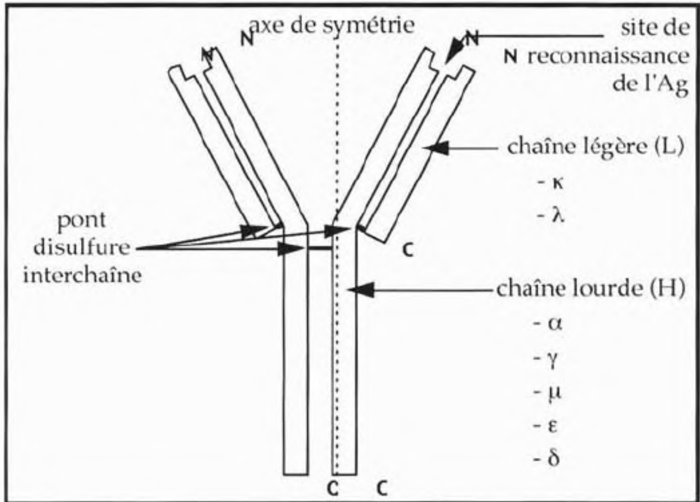
TRAITEMENT

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

N°126-IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Produits par les lymphocytes B, les immunoglobulines sont constituées :

- D'une **chaîne lourde** (M, A, G, E, D) et une **chaîne légère** (λ ou κ)



Circonstances du diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale :

Symptômes évoquant un myélome +++ **(cf. p 171)**

Symptômes en rapport avec Ig

Symptômes évoquant un Waldenström **(cf. p 181)**

Fort taux sérique :

Accélération de la VS
Hyperprotidémie totale
Formation de rouleaux d'hématies

Propriété physico-chimiques :

(*Surtout IgM ou IgG)*

Hyperviscosité :

- Accident thrombotique
- Neurologique
- Rénaux
- Sensoriels (vertige, surdité)

Cryoglobulinémie
Agglutinine froide

Spécificité de Ig :

Activité :

- Anti-érythrocytaire : AHAI
- Anti-myéline
- Anti-phospholipides, anticoagulant circulant
- Anti-IgG (facteur rhumatoïde)
- Thrombopénie auto-immune
- Hyperlipidémie

IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE :
EXAMENS COMPLEMENTAIRES

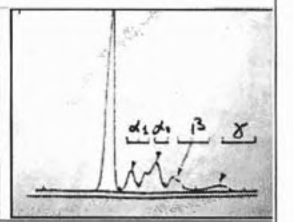
3 examens :

- L'**Electrophorèse des protéines** met en évidence le pic monoclonal,
- L'**immunofixation** confirme la monoclonalité et le type de l'immunoglobuline (chaînes lourde et légère) dans le **sang** et les **urines** (c'est l'ancienne immunoélectrophorèse)
- Le **dosage pondéral** des Ig mesure le pic et l'effondrement éventuel des autres classes.

→ La confirmation des diagnostics se fait avec **NFS**, **myélogramme.**

Electrophorèse des protéines normale :

Pic	Contenu	Valeur
Albumine	Albumine	35-44 g/L
α1	α1-antitypsine + Orosomucoïde	1-3 g/L
α2	Haptoglobine+ Céruloplasmine+CRP	5-8 g/L
β	β lipoprotéine + Transferrine + **IgA**	4-10 g/L
γ	**IgG + IgD + IgM + IgE**	5-12 g/L



Devant un pic monoclonal → grandes orientations :

- **IgM** : maladie de Waldenström, LLC
- **IgG, IgA, IgD, IgE** : myélome multiple, POEMS, gammapathie monoclonale bénigne

Fréquences des pathologies	
MGUS	**63 %**
Myélome multiple	**16 %**
Amylose primitive	9 %
Lymphomes non-Hodgkiniens, Leucémie lymphoïde chronique, Syndrome myéloprolifératif	8 %
Maladie de Waldenström	2 %
Tumeur plasmocytaire	2 %

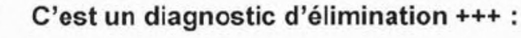
POEMS Syndrome :
Polyneuropathie
Organomégalie
Endocrinopathie
Ig **m**onoclonale
Signes cutanés

DYSGLOBULINEMIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE

ou gammapathie monoclonale bénigne
ou MGUS (***M**onoclonal **G**ammopathy of **U**ndetermined **S**ignificance*)

Beaucoup plus fréquente que le myélome : 1 % de la pop > 50 ans,
3 % des > 70 ans +++

Il s'agit d'une IgG (75 %), IgA (10 %), IgM (15 %). La chaîne légère est κ (65 %) ou λ (35 %).



C'est un diagnostic d'élimination +++ :

Critères diagnostiques :

- Faible pic monoclonal (IgG < 20 g/L ou IgA< 10 g/L)
- Pas de baisse des autres classes,
- Pas de lésion osseuse
- Pas d'altération de l'état général
- Ca^{2+}, NFS, Rein, urines : Normaux
- Plasmocytose médullaire < 10 % au myélogramme,
- β_2-microglobuline normale

Rarement (10 % des cas), une proténiurie est retrouvée, mais elle est toujours inférieure à 1 g/j.

Dans 75 % des cas, on met en évidence une affection associée, le reste des patients sont complètement asymptomatiques. Ils sont cependant à risque de dévelloper un myélome, un Waldenström, une amylose, un sydrome lymphoprolifératif (33 % à 20 ans). *Les facteurs prédictifs d'apparition d'un myélome sont : présence d'une IgA et taux > 30 g/L..*

Pas de traitement mais :
Surveillance clinique et EPP ++++ au long cours.
Eventuellement prise en charge d'une complication auto-immune.

IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE ASSOCIEE

On peut retrouver une immunoglobuline monoclonale dans les pathologies suivantes :

INFECTION	Bronchite chronique, tuberculose, VIH +++, infection virale, pyélonéphrite chronique
CANCER SOLIDE	Côlon, prostate, sein, ovaire, estomac, poumon
HEPATOLOGIE	VHC, cirrhose
AUTO-IMMUNE	Goujerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, PAN, lupus, thyroïdite
ENDOCRINOLOGIE	Diabète, hyperthyroïdie, Cushing, hyperparathyroïdie
HEMATOLOGIE	Leucémie aiguë, syndrome myéloprolifératif, syndrome myélodysplasique, LLC (pic en γ) thrombopénie auto-immune, aplasie médullaire
NEUROLOGIE	Neuropathie périphériuque
DERMATOLOGIE	Pyoderma gangrenosum, mucinose papuleuse
POEMS Syndrome	Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et trouble cutanée
AUTRES	Immunodépression post-greffe d'organe

Les autres étiologies des immunoglobulines monoclonales sont :

- **Myélome, Waldenström :** traités pages 171, 181
- **Hémopathies lymphoïdes B :** traitées page 114
- **Maladie des chaînes lourdes :**
  - Maladie des chaînes α : la plus fréquente. *Touche les jeunes, c'est un lymphome du grêle. Le premier stade correpond au lymphome digestif de type MALT de faible malignité. Les symptômes sont : malabsorption, diarrhée, douleur abdominale. L'évolution se fait vers un lymphome de haute malignité.*
  - Maladie des chaînes γ : *observée au cours des syndromes lymphoprolifératifs. Une atteinte de l'anneau de Waldeyer est évocatrice.*
  - Maladie des chaînes μ : *observée au cours des syndromes lymphoprolifératifs chroniques avec lymphocytose sanguine.*

ELECTROPHORESE DES PROTEINES PATHOLOGIQUES

EPP	Interprétation	Etiologie
1	Hypo α1globulinémie Patient emphysémateux	Déficit en α1-antitrypsine
2	Hyperγglobulinémie monoclonale	• Myélome, • Gammapathie monoclonale bénigne, • Waldenström
3	Hypoγglobulinémie	• Myélome à chaîne légère • Myélome non sécrétant • Immunodéppression • Déficit en Ig • Nouveau-né
4	Hyperγglobulinémie polyclonale	• Inflammation • Infection • Hépatopathie

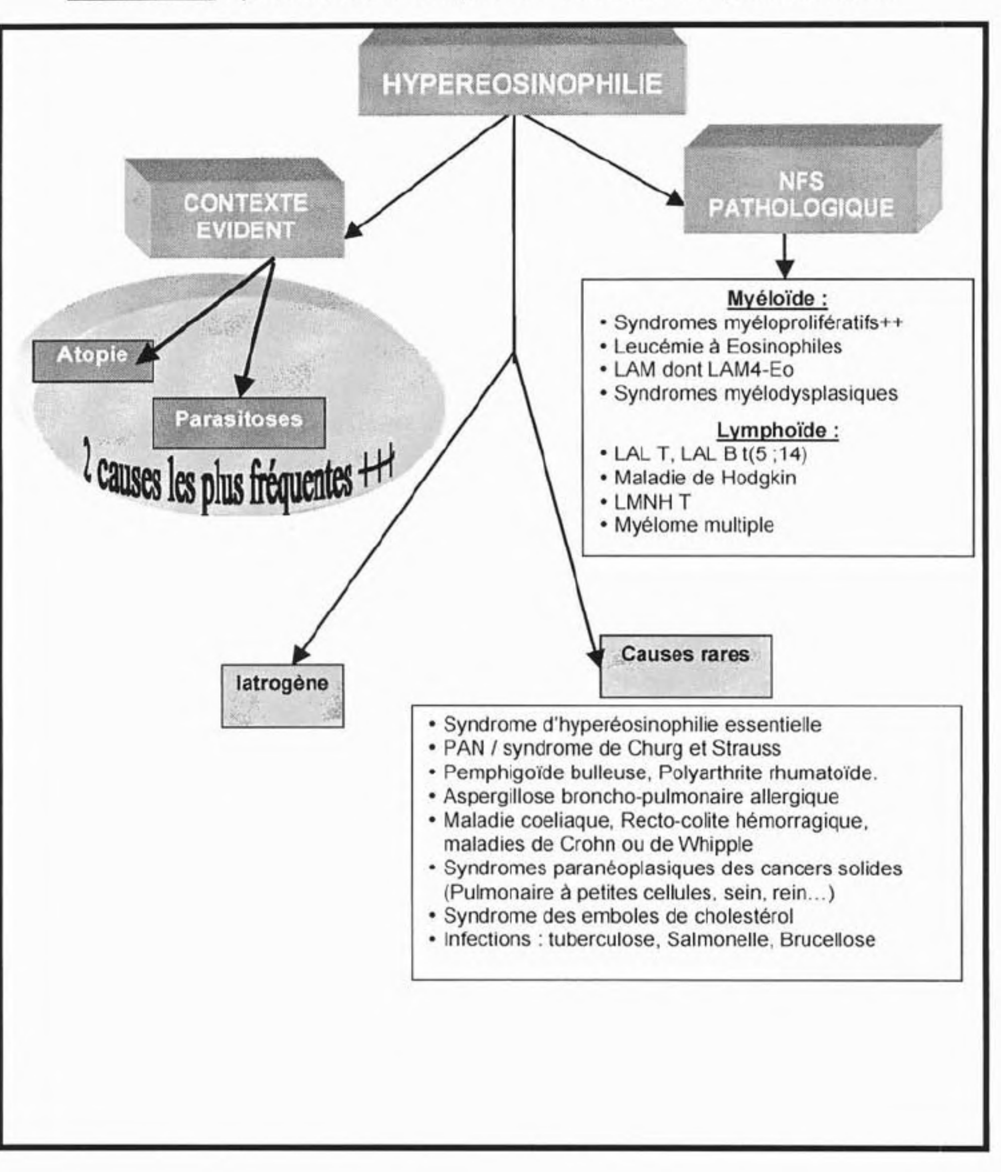
ELECTROPHORESE DES PROTEINES PATHOLOGIQUES

EPP	Interprétation	Etiologie
5	Bloc $\beta\gamma$	• Cirrhose éthylique (secondaire à une hyper IgA polyclonale).
6	Pic monoclonal en β Hypoγglobulinémie	• Myélome à IgA *(L'hypogamma élimine une gammapathie monoclonale bénigne)*
7	Hypoα2globulinémie	• Hémolyse et haptoglobine ↓↓
8	Hyper α1 α2globulinémie	• Syndrome inflammatoire
9	Hyper α2 βglobulinémie	• Syndrome néphrotique

Notes personnelles :

N°311-EOSINOPHILIE

-**Définition :** polynucléaires éosinophiles > 400.10^6/L sur plusieurs NFS.



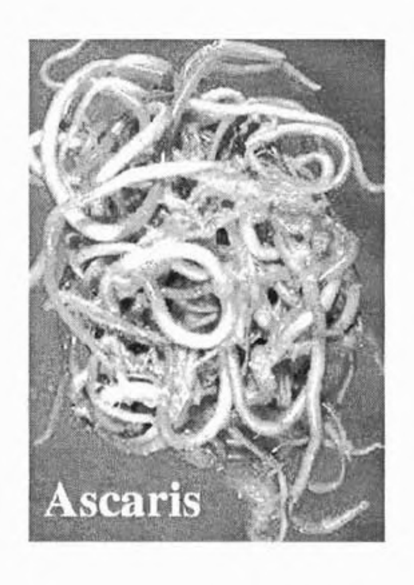
PARASITOSES :
1ère cause dans le monde → Helminthiases +++

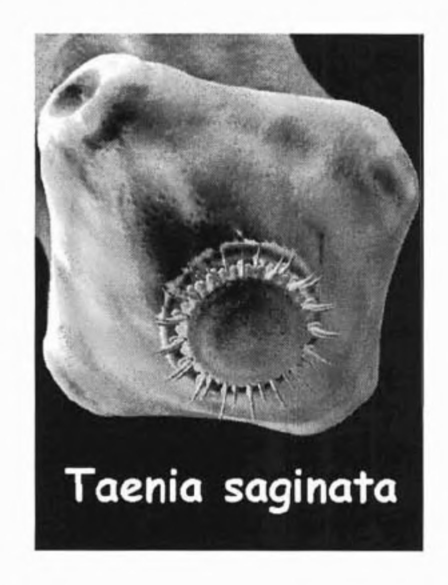
- Hyperéosinophilie souvent élevée, fluctuante selon les phases d'invasion de migration. (courbe de Lavier)
- Dosage des IgE totales souvent > 500 → en faveur d'une helminthiase

Parfois syndrome de Löffler (fébricule, toux sèche, infiltrat pulmonaire)

PRINCIPALES ETIOLOGIES PARASITAIRES

Sujet hors des zones tropicales	Parasitoses tropicales
• Oxyurose *(Enterobius)* • *Taenia Saginata* • Hydatidose *(Echinococcus granulosus)* • Trichinose *(Trichinella)* • Toxocarose *(Toxocara)* • Distomatose hépatique (*Fasciola Hepatica*) • Ascaridiose *(Ascaris)* • Cysticercose (*Taenia Solium*) • Gale	• Filarioses (Loase, onchocercose) • Bilharziose (*Schistosoma haematobium...*) • Anguillulose (*Strongyloïdes)* • Ankylostomiase





PARASITE	Hydatidose	Tænia	Trichinose	Toxocarose	Ascaridiose	Distomatose
Eosinophilie	Importante pendant l'invasion, disparaît ensuite	Modérée	Persistante	Persistante	Augmentation majeure Puis baisse	Augmentation majeure Puis baisse
Mode de Vie	Eau souillée, élevage de moutons	Viande peu cuite de bœuf ou de porc	Viande peu cuite de porc ou de sanglier	Animaux, géophagie Chasseur	Eau et végétaux souillée	Ingestion de végétaux sauvages souillés : cresson
Respiratoire				Sd Löffler	Sd Löffler	Expectoration rouillée, toux
Cutané Muscles			Myalgies + œdème du visage			
Digestif	Hépatomégalie	Troubles digestifs	Toxi-infection alimentaire	Hépato-mégalie		Angiocholite
Neurologie	Atteinte cérébrale					
Urologie						
Diagnostic	Sérologie +++ radiologie du foie	Sérologie ± EPS Examen des anneaux	Sérologie+++ CPK, biopsie musculaire	Sérologie +++	Sérologie ± EPS +++	Sérologie ++ EPS (au-delà du 3ème mois)

PARASITE	Anguillulose	Cysticercose	Bilharziose	Filiarose	Oxyurose
Eosinophilie	Cyclique et durable		Augmentation majeure Puis baisse	Augmentation majeure Puis baisse	Augmentation modérée
Mode de Vie		Nourriture souillée de matières fécales	Bain d'eau douce		
Cutané Muscles	Larva currens	Myalgies		Lymphangite Eléphantiasis	Prurit anal
Digestif	Duodénite		Troubles digestifs		
Neurologie		Epilepsie		Atteinte oculaire	
Urologie			Hématurie + Hydronéphrose	Hématurie + atteinte génitale	
Diagnostic	Sérologie ± EPS +++	Sérologie +++ Biopsie muscles, TDM cérébral	Sérologie +++ Ex urines++ EPS biopsie rectale	Sérologie ++ Recherche de microfillaire	EPS Scotch test

ATOPIE ET HYPERSENSIBILITE

1ère cause dans les pays industrialisés ++++

Hypersensibilité liée aux IgE en cas d'allergie.

DIAGNOSTIC :

Biologie :

- Hyperéosinophilie modérée voire inexistante
- Dosage des IgE : élévation modérée

Anamnèse et contexte +++

Bilan allergologie, tests cutanés (prick-test) +++

PATHOLOGIES :

Asthme atopique, rhinite, trachéo-bronchique spasmodique
Dermatite atopique, urticaire, eczéma
Conjonctivite, Syndrome de Widal...

HYPEREOSINOPHILIES IATROGENES

Médicaments ++ :

Hyperéosinophilie souvent retardée par rapport à la prise du médicament.

Souvent fébricule, rash, arthralgies voire infiltration pulmonaire avec dyspnée, atteinte rénale

- Pénicilline, Aspirine (Syndrome de Widal), AINS, Antidépresseurs, Anti-épileptiques, hypoglycémiants, Amiodarone, Sels d'or, IEC....

Critères extrinsèques et intrinsèques +++

Arrêt du médicament → cessation des symptômes

Autres causes :

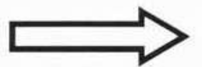
- Splénectomie, dialyse, radiothérapie, intoxications chroniques,
- Réaction du greffon contre l'hôte.
- Traitement par IL_2, GM-CSF

SYNDROME D'HYPEREOSINOPHILIE ESSENTIELLE

Prédominance masculine,
Survenue entre 20-50 ans,
Hyperéosinophilie majeure > 1500*10^9/L pendant > 6 mois
Sans autre cause retrouvée

→ Risque d'atteinte viscérale par toxicité des éosinophiles :

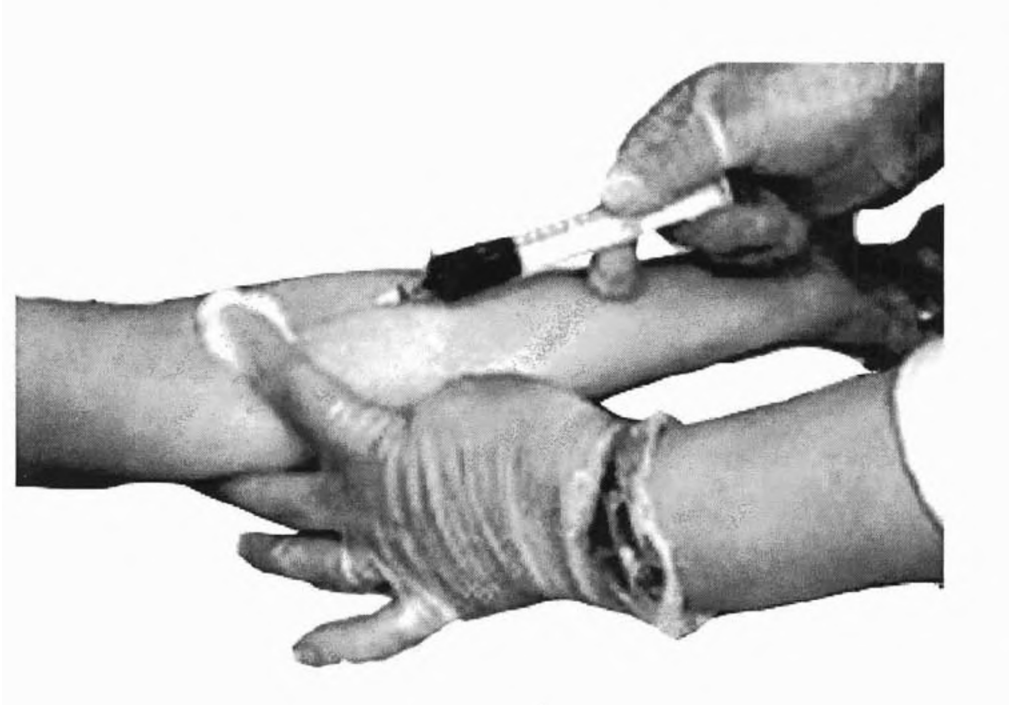
Cardiaques +++ (Myocardite, thrombus intra-cavitaires, fibrose, cardiopathie restrictive, insuffisance cardiaque)
Pulmonaires ++ **:** toux chronique, asthme, infiltrats parenchymateux avec dans le LBA : Présence d'Eosinophiles
Neurologiques : neuropathies périphériques, encéphalite, méningite à Eosinophiles
Cutanés : urticaire, angio-œdème
Autres : Troubles digestifs, oculaires, insuffisance rénale...
Décès.


C'est un Diagnostic d'exclusion+++

Une délétion du chromosome 4 pourrait expliquer certains syndromes → traitement par Glivec® à faible dose.

Technique de prélèvement d'un hémogramme

- Ponction franche d'une veine non perfusée ++ sur tube EDTA (bloque toute coagulation). La coagulation et la NFS doivent être prélevées en premier, si possible le matin.
- Analyse dans les 24 heures. Si possible patient à jeun, au repos.



VALEURS SEUILS DE L'HEMOGRAMME (ANAES) (Adulte)

GLOBULES ROUGES

HEMOGLOBINE

Anémie :

- Homme Hb < 13 g/dL,
- Femme : Hb < 12 g/dL,
- Grossesse : Hb < 11 g/dL.

Polyglobulie :

- Homme Hb > 17 g/dL,
- Femme : Hb > 16 g/dL.

HEMATOCRITE (en %)

- Homme : 42-52 %,
- Femme : 38-45 %,
- Grossesse : 32-42 %

$$VGM = \frac{Ht\ (en\ \%) * 10}{GR\ (en\ millions)} = VOLUME\ GLOBULAIRE\ MOYEN$$

Nl : 85 - 95 fl.

Microcytose : VGM < 82 μ^3

→ Globules rouges de petite taille

→ Carence en fer, inflammation, thalassémies, anémie sidéroblastique

Macrocytose : VGM > 98 μ^3

→ Globules rouges de grande taille → Erythropoïèse accélérée

→ Carence en B12, en B9, Alcoolisme, myélodysplasie

VALEURS SEUILS DE L'HEMOGRAMME (ANAES) (Adulte)

$$CCMH = \frac{Hb\ (en\ g/dL) * 10}{Ht\ (en\ \%)}$$

NI : 31 - 35 g/dL

CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE DE L'HEMOGLOBINE

(Fraction de l'hématie constituée d'hémoglobine)

Hypochromie : CCMH < 32 g/dL

→ Globule rouge peu rosé

→ Déficit de synthèse de l'hémoglobine.

(L'hyperchromie n'existe pas → quand l'hémoglobine a atteint une valeur seuil, le noyau est expulsé, la synthèse de l'hémoglobine est stoppée)

$$TCMH = \frac{Hb\ (en\ g/dL) * 10}{GR\ (en\ millions)}$$

NI : 28 - 32 pg

TENEUR CORPUSCULAIRE MOYENNE DE L'HEMOGLOBINE

(Quantité d'Hémoglobine contenue dans une hématie)

Plus sensible que le CCMH pour déterminer le caractère normo ou hypochrome d'une anémie.

RETICULOCYTES

NI : 25 - 80 x 10^9 /L

- Hématies les plus jeunes (< 24 h dans le sang).
- Evalue la capacité de production médullaire en tenant compte de la valeur de l'hémoglobine +++.
- Ils sont un peu plus grands qu'un GR normal → toute hyperréticulocytose entraîne une augmentation modérée du VGM *(ils sont comptés comme des GR).*

-Hyperréticulocytose : Réticulocytes > 120000.10^6/L

→ Hémolyse, hémorragie aiguë, correction d'une carence en B9 ou B12

La correction d'une carence martiale n'entraîne pas une crise réticulocytaire majeure.

-Réticulocytopénie : Réticulocytes < 20000.10^6/L

→ Anémie non régénérative.

VALEURS SEUILS DE L'HEMOGRAMME (ANAES) (Adulte)

PLAQUETTES

-Thrombocytose : plaquettes > 400000.10^6/L ou $400000/mm^3$

-Thrombopénie : plaquettes < 150000.10^6/L

→ Toujours éliminer fausse thrombopénie à EDTA → frottis sanguin.

GLOBULES BLANCS

Leucocytes : Normale : $4000\text{-}10000/mm^3$

Il ne faut pas tenir compte des pourcentages ++

POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES :

-Neutropénie : PNN<1500.10^6/L

→ Neutropénie chez le noir ou la femme en périménopause (PNN marginés contre l'endothélium)

-Polynucléose neutrophile : PNN>$7000*10^6$/L

Infections : bactériennes+++

Cancers : solides, métastases.

Syndrome myéloprolifératifs : LMC, splénomégalie myéloïde, Vaquez, LMMC

Régénération médullaire

Autres : stress, corticothérapie, syndrome inflammatoire, insuffisance rénale chronique, acidocétose, maladie de Cushing, intoxication au CO, au plomb, tabagisme

-Myélémie : présence de cellules granuleuses immatures ayant quittées la moelle.

VALEURS SEUILS DE L'HEMOGRAMME (ANAES) (Adulte)

POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES :

-**Eosinophilie :** PNEo > 400.10^6/L

→ cf. p 9

-**Eosinopénie** : PNEo < 200.10^6/L

POLYNUCLEAIRES BASOPHILES :

-**Basocytose :** PNB > 100.10^6/L

→ Hémopathies malignes : Leucémie myéloïde chronique ++

LYMPHOCYTES :

-**Lymphocytose :** Lymphocytes > 4000.10^6/L

→ Faite de lymphocytes matures (≠ du Syndrome mononucléosique, des leucémies ou lymphomes)

-**Lymphopénie :** Lymphocytes < 1500.10^6/L

→ <u>Aiguë α :</u> Radiothérapie, corticothérapie, traitement par Anticorps monoclonaux, ...

→ <u>Chronique :</u> Déficits immunitaires congénitaux, SIDA, greffes avec immunosupression, dénutrition majeure, lymphorée, entéropathies exsudatives, ...

MONOCYTES :

-**Monocytose :** Monocytes > 800.10^6/L

-**Monocytopénie :** Monocytes < 200.10^6/L (rarement isolée)

→ Aplasie myéloïde, leucémie à tricholeucocytes

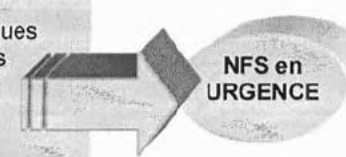
FACTEURS A L'ORIGINE DE VARIATIONS DES VALEURS NORMALES DE L'HEMOGRAMME

	Globules Rouges	Globules Blancs	Plaquettes
Sexe et âge	++++ Surtout Hb : nouveau-né : 14-21 g/dL	++ Surtout les lymphocytes.	Pas de variation
Race	Baisse de l'Hb de 1 g/dL en moyenne chez le noir	Neutropénie modérée du noir	
Grossesse	Baisse de l'hémoglobine au 3ème trimestre Risque de carence martiale	Hyperleucocytose PNN ↑(surtout 3ème trimestre)	Baisse modérée mais inconstante
Altitude	Polyglobulie secondaire si altitude extrême		Thrombocytose si altitude extrême
Tabac	Polyglobulie secondaire	Augmentation des leucocytes surtout les PNN et lymphocytes	
Cirrhose	Anémie : • Hémodilution • Carence vitaminique • Toxicité de l'alcool • Déficit en EPO • Hémolyse	Neutropénie : • Hypersplénisme • Carence en vitamines • Alcool	Thrombopénie : • Hypersplénisme • CIVD • Carence en vitamines
Rythme nycthéméral		+ Entre le soir/matin → valeurs du matin	
Effort		Polynucléose ou lymphocytose rapidement régressives	
Insuffisance rénale chronique	Anémie : • Baisse de l'EPO • Baisse de la durée de vie des hématies		

INDICATIONS DE L'HEMOGRAMME

Examen biologique de base en médecine+++ : indications très larges.

- Etat de choc
- Pâleur intense
- Angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Fièvre élevée après la prise du médicament ou après chimiothérapie
- Fièvre résistante aux antibiotiques
- Purpura pétéchial



Cas particuliers :

- Surveillance hématologique d'un traitement, d'une hémopathie, insuffisance rénale chronique, ...
- Médecine du travail (exposition au benzène, radiations ionisantes, ...)
- Fièvre au long cours, AEG non expliquée, ...
- Surveillance de la grossesse (hémoglobine obligatoire au 6ème mois)

TRAITEMENTS NECESSITANT UN HEMOGRAMME DE SURVEILLANCE

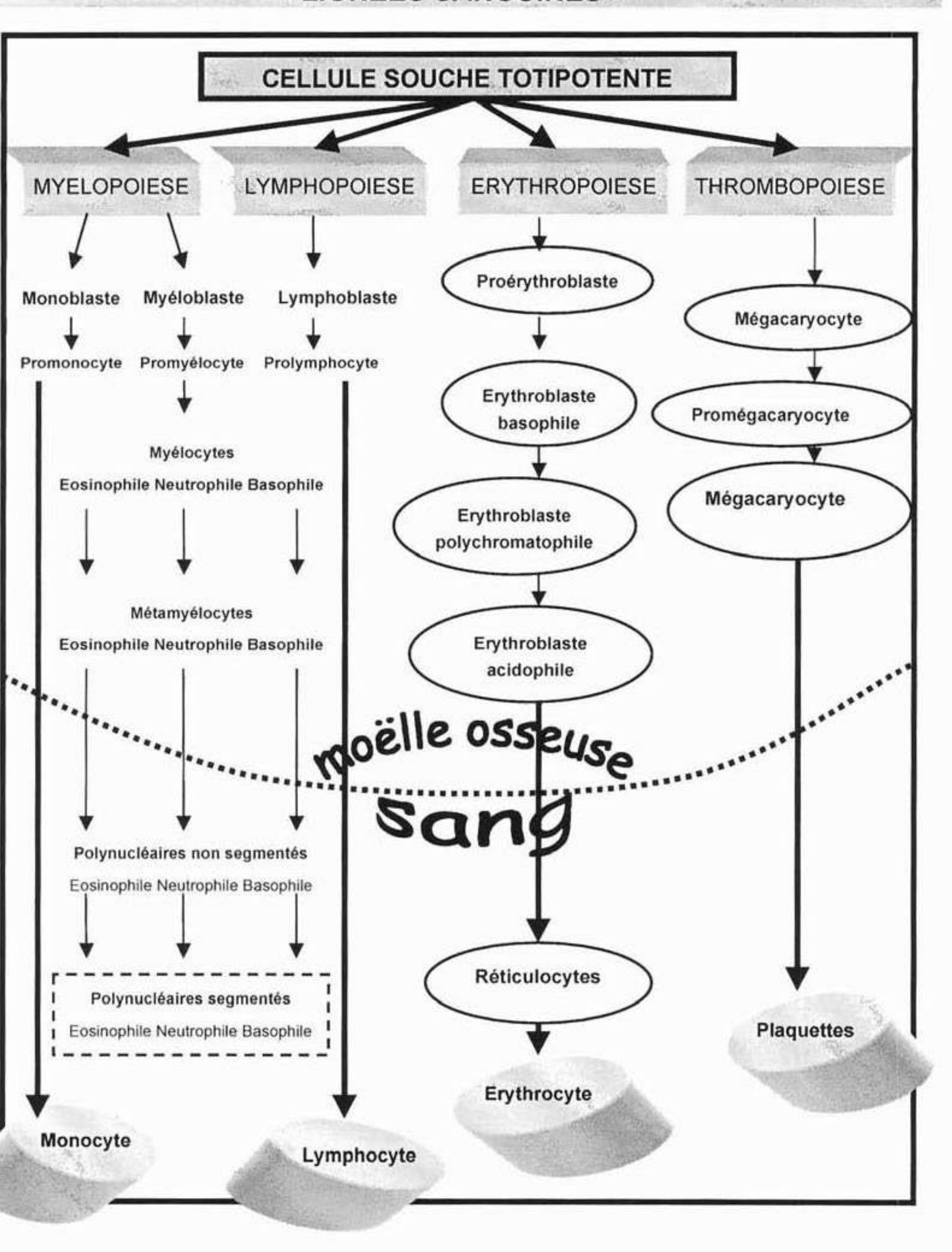
Traitement	NFS	Circonstances
HNF, HBPM	Thrombopénie	/15 j puis régulièrement
Néomercazole® (Carbimazole)	Agranulocytose	Si fièvre
Chimiothérapie	Pancytopénie, Leucémies secondaires	Continuellement
EPO (Eprex®)	Correction de l'anémie	Mensuelle
Aminopyridine, AINS, ...	Agranulocytose	En cas de fièvre, ...
Saignées (hémochromatose, polyglobulie)	Anémie à respecter	/6 mois

FROTTIS SANGUIN : ASPECT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Hématie normale	*Disque biconcave de 7µ de diamètre, Au contenu rosé*	
Anisocytose	*Globules rouges de taille inégale*	Dysérythropoïèse
Poïkylocytose	*Globules rouges de forme différente*	Dysérythropoïèse, hémolyse
Anisochromie	*Globules rouges de coloration inégale*	Stade initial de l'hypochromie, possible dans toutes les anémies
Drépanocytose	*Globules rouges en faucille*	Hémoglobinose S
Microsphé-rocytose	*Globules rouges petits, denses, sphériques*	Hyperhémolyse (Minkowski)

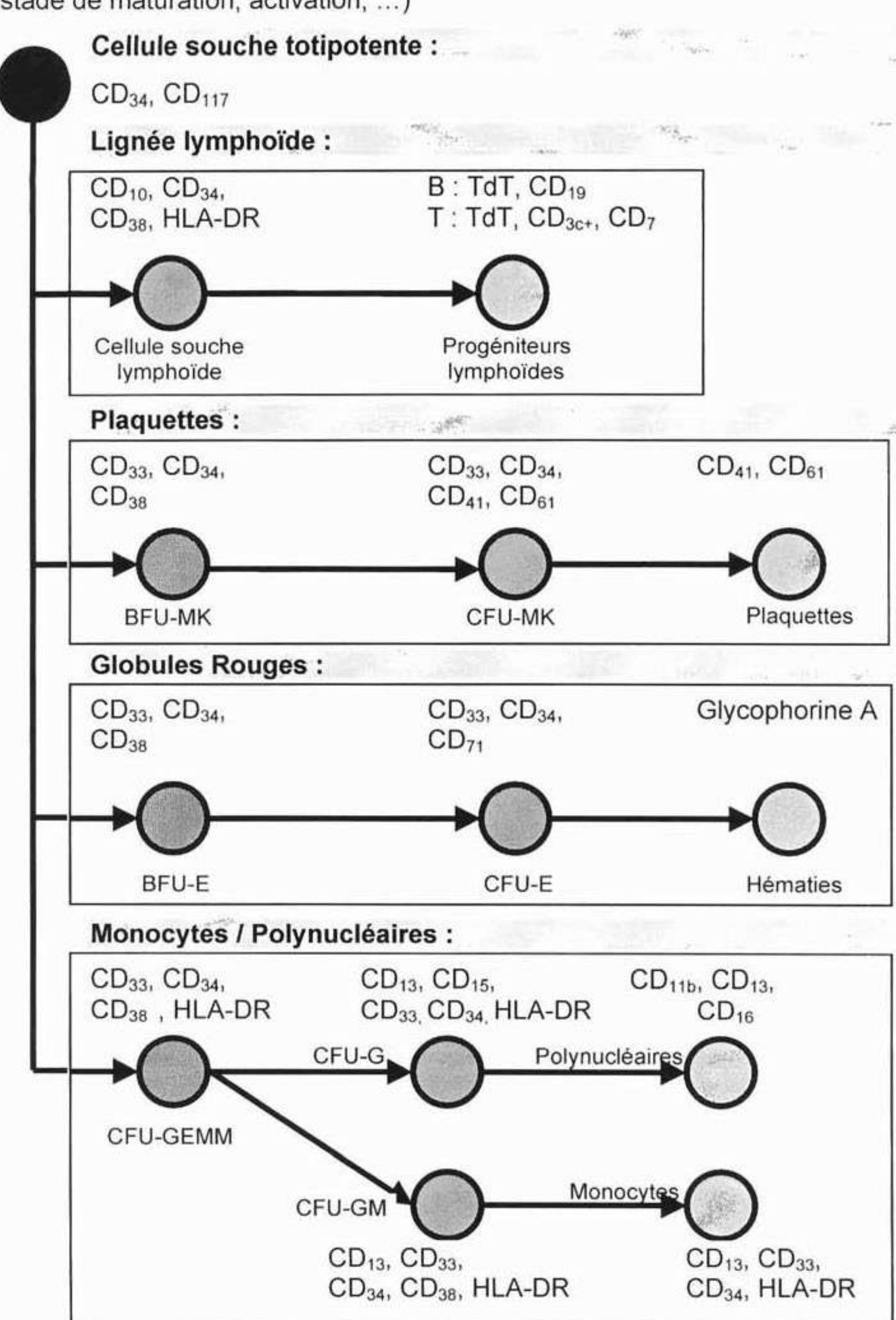
Corps de Jolly	*Inclusion de reliquats nucléaires denses dans les globules rouges*	Asplénisme, splénectomie, fibrose splénique, anémie mégaloblastique	
Schizocytes	*Hématies fragmentées en forme de casque*	Hémolyse mécanique	
Hématies ponctuées	*Ponctuations basophiles*	Saturnisme, thalassémie mineure	
Dacryocytose	*Globules rouges en forme de larmes*	Myélofibrose	
Polychro-matophilie	*Globules rouges (acidophiles) roses et (basophiles) bleus*	Hyper-régénération médullaire, saturnisme	
Sidérocytes	*Globules rouges avec des granulations ferriques*	Anémie sidéroblastique, maladie de Biermer, Saturnisme, Splénectomisés	
Acanthocytes	*Spicules à la surface des globules rouges*	Alpha-béta lipoprotéinémie, urémie, hépatopathies avec hémolyse, déficit en pyruvate-kinase	
Corps de Heinz	*Produits de dégradation de l'hémoglobine*	Splénectomie, déficit en G6PD Hémoglobinose H	

LIGNEES SANGUINES



LIGNEES SANGUINES : Phénotype

Les antigènes de surface permettent de caractériser les cellules (lignée, stade de maturation, activation, ...)



N°327-PHENOMENE DE RAYNAUD

Diagnostic :

- Prévalence entre 5-15 %
- Clinique :

	Physiologie	Clinique
Phase syncopale	ischémie par spasme des artères digitales	Pâleur, sensation de froid
Phase ischémique	dilatation des capillaires, hypoxémie	Cyanose, Paresthésies, Engourdissement
Phase de réchauffement	reprise du flux sanguin dans les capillaires dilatés	Hyperhémie → érythrose digitale et douleur (élancement)

- Le tableau clinique peut être simplement une cyanose isolée.
- Il peut toucher le bout du nez, le lobe des oreilles.
- Ce phénomène survient en cas d'exposition au froid, puis au cours du réchauffement et dure quelques minutes.

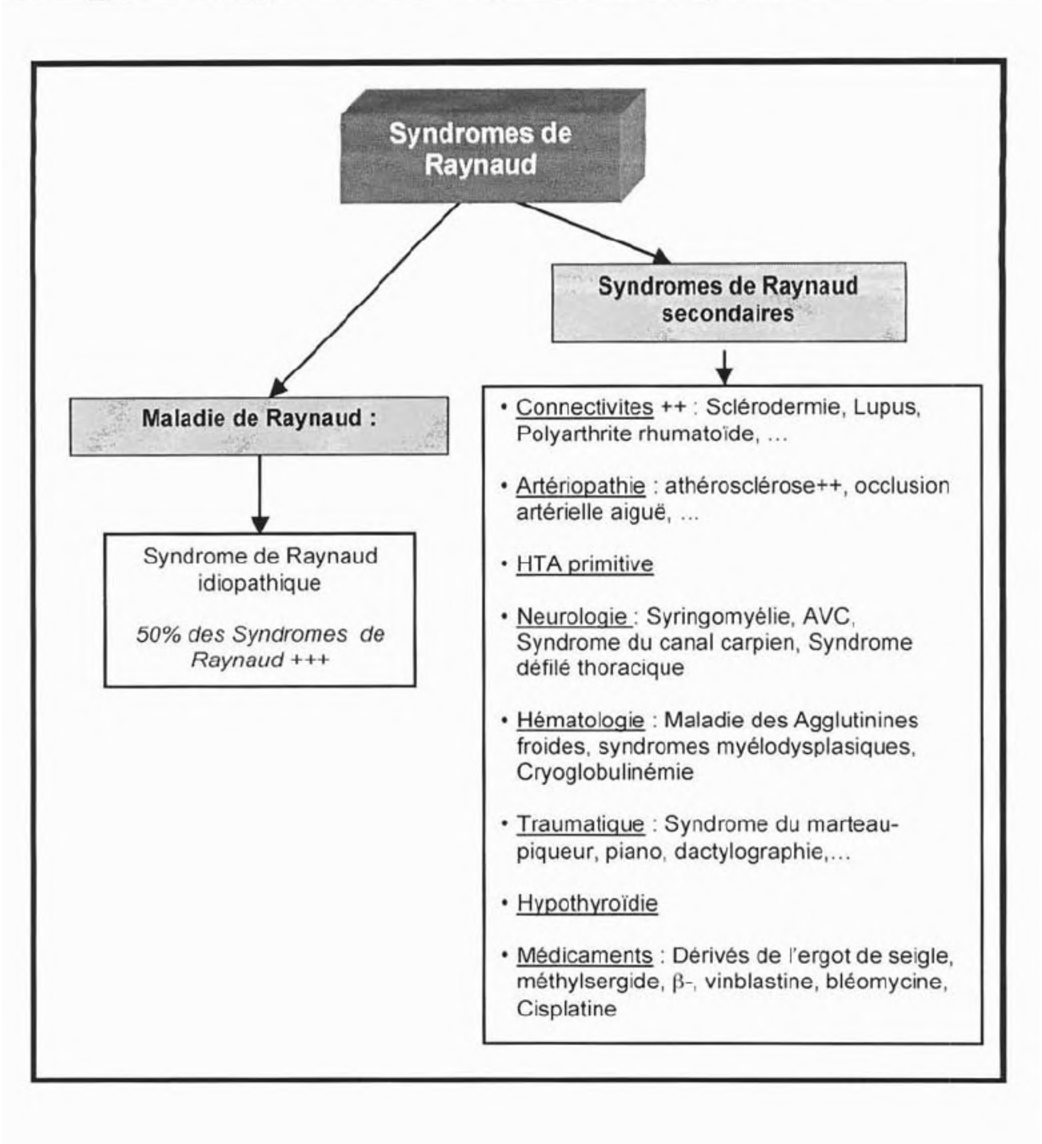
Diagnostic différentiel = Acrocyanose :

- Vasoconstriction artérielle et dilatation secondaire → cyanose qui est accentuée par le froid. Contrairement au Raynaud, la cyanose est permanente.

Traitement :

- Se protéger du froid (gants, vêtements chauds), tabac contre-indiqué, éviter le stress, les β-bloquants,
- En cas de forme sévère : antagonistes calciques (Diltiazem®, Nifédipine®)
- Traitement étiologique si possible.
- Prise en charge chirurgicale en cas de nécrose évoluée.

ETIOLOGIES DES SYNDROMES DE RAYNAUD



Sclérodermie :

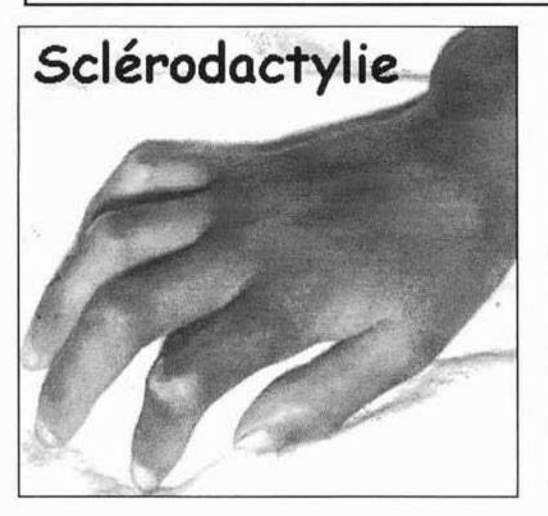
Syndrome de Raynaud chez 90 % des patients atteints de sclérodermie++
Il faut toujours rechercher une sclérodermie devant un syndrome de Raynaud du fait de la gravité de la maladie.

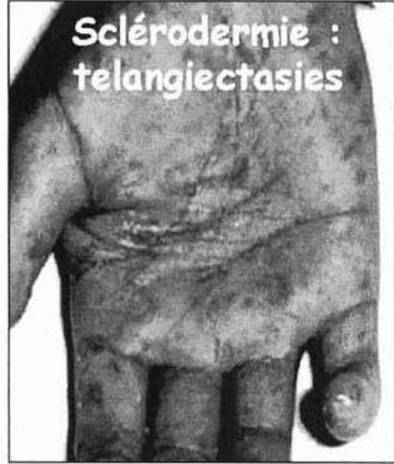
→ Anticorps anti-topo-isomérase (Scl70),
→ Anticorps antinucléolaires,
→ Anticorps anticentromères,
→ Capillaroscopie.

Signes en faveur d'une sclérodermie :

Atteinte des 10 doigts,
Phase syncopale++, Absence de rémission estivale
Association à des ulcérations/nécroses digitales ++
Signes cutanés de la sclérodermie (sclérodactylie, télangiectasies)
Atteinte viscérale (pulmonaire, rénale)

Mais le plus souvent : délai de 5-9 ans entre le Raynaud et le diagnostic de sclérodermie.





MALADIE DE RAYNAUD

Diagnostic d'élimination +++

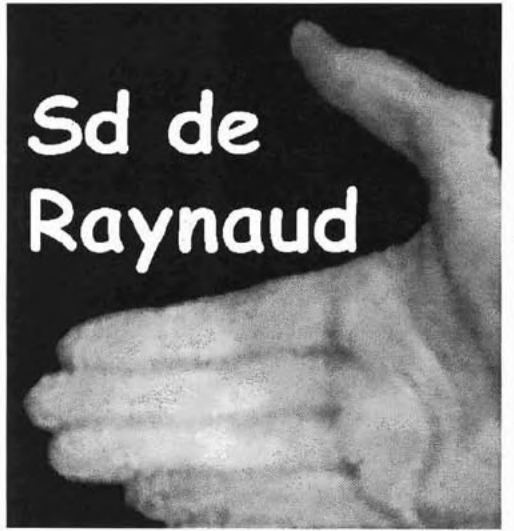
Femmes (5 fois plus fréquent) de 20-40 ans.

Touche surtout les mains, les orteils dans 40 % des cas.
Souvent associé à un angor de Prinzmetal, une migraine → Prédisposition au spasme vasculaire +++

Examen clinique normal :
- Pouls périphériques présents,
- Quelques fois, tension du tissu digital sous-cutané,

→ Pas d'indication à l'artériographie.

Evolution :
- Extension à d'autres doigts,
- Nécrose (rare),
- Amélioration spontanée (15 %)





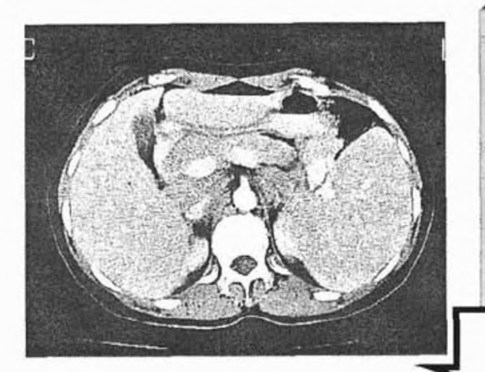
Gangrène digitale

N°332-SPLENOMEGALIE

Diagnostic :

Il y a splénomégalie dès que la rate est palpable : Poids normal < 250 g

- Palpation : en décubitus dorsal ou latéral droit, en inspiration profonde, on palpe le bord inférieur de la rate.
- Le plus souvent asymptomatique.
- Ou révélée par une complication



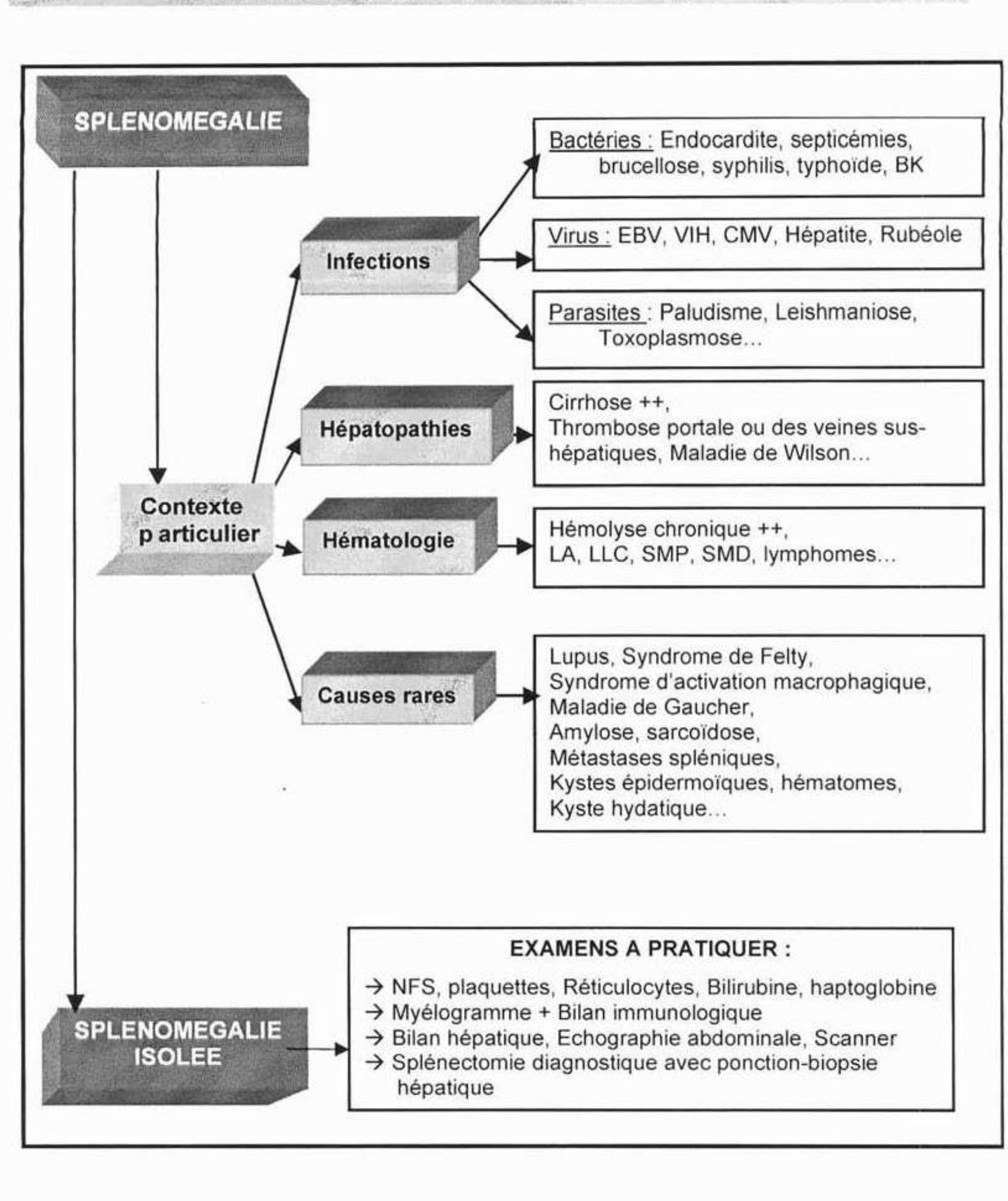
COMPLICATIONS :

- Infarctus splénique
- Rupture de rate
- Hypersplénisme (hémolyse, cytopénies)
- Hémodilution (anémie et insuffisance cardiaque à haut débit)
- Hypertension portale
- Diminution de l'efficacité des transfusions

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SPLENOMEGALIE

- Eliminer les diagnostics différentiels
- Interrogatoire+++
- Recherche d'autres adénopathies, hépatomégalie, signes d'hypertension portale
- NFS, plaquettes, VS
- Echographie : Rate normale : hauteur < 13 cm, diamètre ant-post < 12 cm, diamètre < 8 cm
- Rechercher des complications et une étiologie +++

ETIOLOGIES DES SPLENOMEGALIES





Diagnostics différentiels d'une splénomégalie :

- Hypertrohpie du lobe gauche du foie,
- Gros rein gauche,
- Tumeur de la queue du pancréas,
- La rate est palpable physiologiquement jusqu'à 6 mois.

Le bilan permet le diagnostic étiologique dans la plupart des cas.

Si le bilan est négatif → Splénomégalie idiopathique (Syndrome de Banty).

La splénectomie diagnostique en dernier recours (si splénomégalie majeure !!) doit être précédée de :

- Vaccination anti-**pneumocoque**
- Vaccination anti-***Hæmophilus Influenzæ***

Elle doit être poursuivie avec un traitement par **Oracilline®**.

En cas de fièvre chez un patient splénectomisé :

- **Céphalosporine de 3ème génération à dose adaptée +++ en urgence.**

N°334-SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

Définition :

- Hyperlymphocytose (> 4000.10^6/L) avec au frottis des grands lymphocytes hyperbasophiles et polymorphes

→ Ce sont des LT8 (CD3+, CD8+) activés →
IMMUNITE CELLULAIRE ACTIVEE +++

- Le reste de la NFS : neutropénie fréquente, monocytose
- Le myélogramme n'est pas utile au diagnostic

Diagnostics différentiels :

- Leucémies Aiguës Lymphoblastiques,
- Certaines formes de Leucémies Lymphoïdes Chroniques,
- Maladie de Waldenström...

3 Grandes Etiologies :

MNI > CMV > toxoplasmose

3 Terrains à risques :

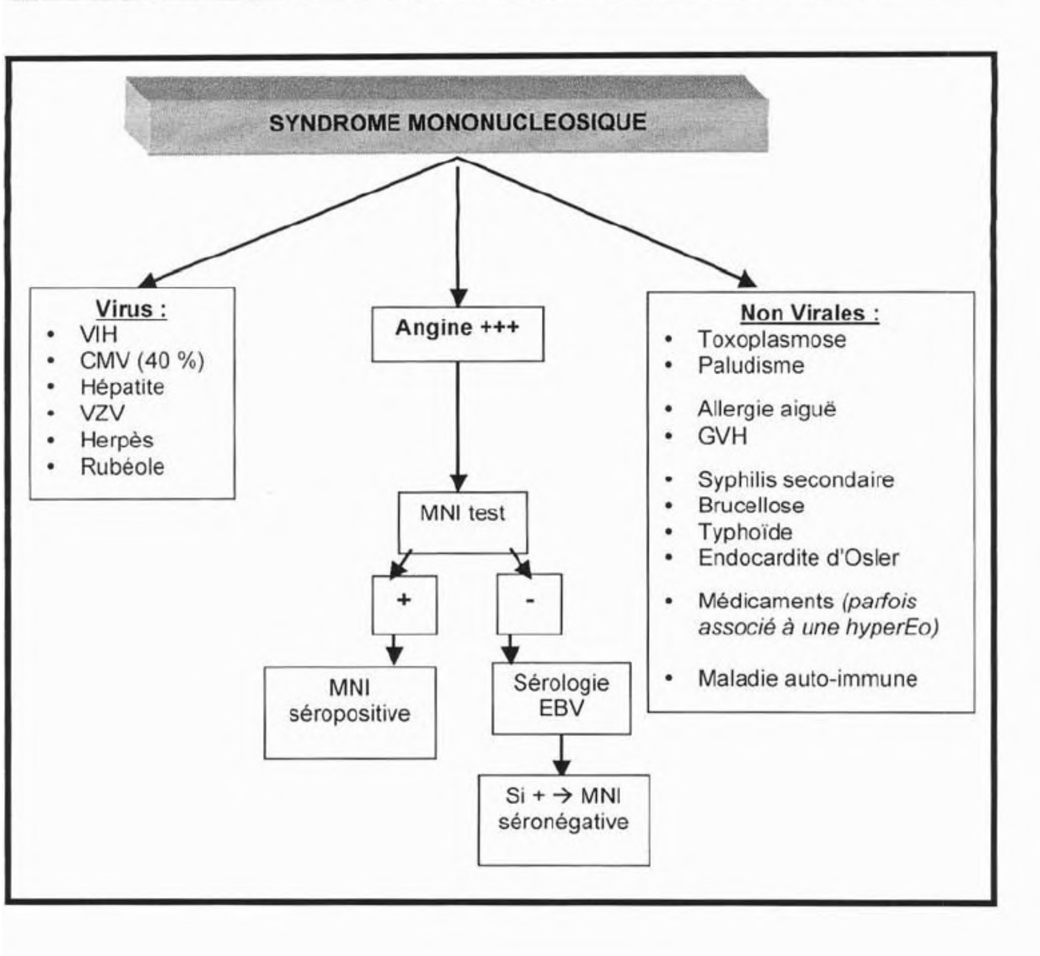
SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

Femme enceinte	**Post-transfusion**	**Greffé Immunodéprimé**
Rubéole ++ Toxoplasmose ++ VHB Syphilis	CMV HSV Paludisme	GVH Réactivation : • CMV • VHB Toxoplasmose

ETIOLOGIES DES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES

Agent	Clinique	Biologie
MNI (EBV)	Peut être asymptomatique **Angine** avec fausses membranes, fébricule, **Polyadénopathie**, **Splénomégalie** Parfois : rash morbiliforme, conjonctivite, subictère Evolution le plus souvent favorable	• MNI test (IgM) • Sérologie EBV (IgM anti-VCA ++, Ac anti-EA) • Réaction de Paul-Bunnell-Davidson (recherche des agglutinines anti-GR de moutons). *Peu pratiquée*
Primo-infection à CMV	Asymptomatique ++ (90 %) Fièvre, cytolyse, adénopathie, Splénomégalie (30 %), Ictère, Signes pulmonaires	• Sérologie CMV : IgM anti-CMV • PCR CMV (si SIDA, greffé, immunodépression) • Thrombopénie
Primo-infection à Toxoplasma Gondii	Asymptomatique++ Fébricule, Ganglions cervicaux, Choriorétinite, ...	• Eosinophilie associée • Sérodiagnostic : IgM > 300 U ou élévation des IgG • PCR chez immunodéprimé
Primo-infection VIH	Asymptomatique ++ 2-6 semaines après la contamination : Fièvre, rash, Polyadénopathie, Ulcération buccale...	• Baisse des T_4 • Recherche de ARN VIH +++ ou Antigénémie p24 • Sérologie VIH 1 et VIH 2
Rubéole	Fièvre, ganglions rétro-auriculaires, sous-occipitaux, éruption morbilliforme...	• Plasmocytose associée • Sérologie : élévation des Ac à 10 jours d'intervalle

ETIOLOGIES DES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES



MANIFESTATIONS LIEES AU VIRUS EBV

Chez l'immunocompétant :
- Mononucléose infectieuse
- Lymphomes de Burkitt (cf. p. 164)
- Carcinome indifférencié du nasopharynx
- Lymphomes T
- Maladie de Hodgkin

Chez l'immunodéprimé :
- Par le VIH → leucoplasie orale chevelue, lymphomes cérébraux, lymphomes à grandes cellules
- Par un déficit congénital/greffe → syndromes lymphoprolifératifs

Evolution de la sérologie de l'EBV :

Il existe plusieurs marqueurs :
- Ac anti-VCA → précoces, tout d'abord IgM pendant 3-6 semaines, ils sont remplacés par des IgG qui persistent toute la vie
- Ac anti-EBNA → apparaissent tardivement 3 à 6 mois après la contamination
- Ac anti-EA → apparaissent après les anticorps anti-VCA, d'abord IgM puis IgM, ils persistent à un taux faible pendant quelques mois avant de disparaitrent. Ils réapparaissent en cas de réplication virale.

Anticorps	Ac anti-VCA		Ac anti-EBNA	Ac anti-EA	
	IgM	IgG		IgG-EA-D	IgG EA-R
Mononucléose	+	+++	-	+	-
Convalescence	+/-	+	+	-/+	-/+
Cicatrice sérologique	-	+	+	-	-
Réactivation virale	-	++	+/-	+	+
Lymphome de Burkitt	-	+++	+	+/-	++
Lymphome nasopharyngien	-	+++	+	++	+/-

PATHOLOGIE DE LA LIGNEE BLANCHE / DES 3 LIGNEES

N°143-AGRANULOCYTOSES IATROGENIQUES

-Définition :

- **Neutropénie :** Polynucléaires neutrophiles < 1500.10^6/L
- **Agranulocytose :** Polynucléaires neutrophiles < 500.10^6/L
- **Risque infectieux majeur** dès que les Polynucléaires neutrophiles < 200.10^6/L

Touchant plus souvent les femmes.

Mécanisme	Description	Clinique	Médicament
Immuno-allergique	**1.** Après contact avec médicament, formation d'Ac qui avec le complément lysent les PNN Présence du médicament nécessaire	Brutale, indépendant de la dose, les Ac anti-PNN peuvent être mis en évidence avec la présence du médicament 8-15 jours après le début du traitement En cas de réintroduction → neutropénie rapide	**Aminopyridine+++** Pénicillines, Antithyroïdiens, Antipaludéens
	2. Formation de complexes immuns circulants contre le médicament qui vont détruirent les PNN Présence du médicament non nécessaire	Brutale, indépendant de la dose, en cas de réintroduction du médicament → neutropénie rapide Les Ac anti-PNN peuvent être mis en évidence sans le médicament	Quinine
Toxique	Toxicité directe sur la moelle ou les cellules progénitrices Présence du médicament nécessaire	Progressif, dose dépendant, dès la première utilisation, même effet en cas de reprise sauf si les doses sont plus faibles	Phénothiazine, Chlorpromazine, Captopril® Sels d'or **Chimiothérapie**
Inhibition de la granulopoïèse	Inhibition du développement des progéniteurs granulo-macrophagiques	Progressif, dose dépendant, dès la première utilisation	Acide valproïque, β-lactames, carbamazépine

AGRANULOCYTOSE

Symptômes :

- Prise médicamenteuse +++ (à rechercher à l'interrogatoire),
- Angine ulcéro-nécrotique, ulcération buccale, candidose digestive,
- Fièvre +++ (devient le seul signe d'infection),
- Frissons, tachycardie,
- Examen clinique complet pour recherche des autres localisations infectieuses
- Pas d'hépato-splénomégalie parfois adénoapthies en regard du foyer infectieux.

Examens complémentaires : EN URGENCE

- **NFS** : Polynucléaires neutrophiles < 500, inversion de la formule lymphocytaire, autres lignées normales (sauf si CIVD : thrombopénie)
- **Myélogramme :**
  Cellularité normale, pas de blastes, pas de corps d'Auer,
  Atteinte élective de la lignée granuleuse :
  → Soit absence totale de précurseurs → 10/15 jours d'évolution, risque infectieux +++
  → Soit pseudo-blocage +/- précoce → guérison plus rapide
- Radiographie de thorax, Hémocultures++++, Prélèvements bucco-pharyngés, ECBU, Prélèvements multiples, Ponction lombaire si besoin

Agents infeciteux incriminés :

- Le plus souvent 60 % : bactéries gram positif (Staphylocoques, streptocoques)
- Sinon BGN, candidoses, ...
- On ne trouve pas de germe dans 25 % des cas.

Diagnostic Etiologique :

- Interrogatoire (chronologie, tous les médicaments pris)
- Imputabilité intrinsèque et extrinsèque
- Recherche des Ac anti-PNN avec et sans le médicament (penser à congeler du sang au moment de l'épisode aigu), culture des progéniteurs granuleux (avec et sans le médicament et le sang du patient)

Agranulocytose chez le patient SANS chimiothérapie

URGENCE THERAPEUTIQUE

- Hospitalisation +/- Réanimation,
- Isolement, hygiène stricte,
- **Arrêt du médicament responsable à VIE,**
- Sans étiologie → Arrêt de tous les médicaments non indispensables,
- Réalisation de prélèvements multiples.

Si fièvre

- **Antibiotiques IV** après hémocultures (ex. : Tazocilline® + Gentamycine®),
- Si fièvre persiste à 48 h : ajout Vancomycine® IV,
- Si fièvre persiste à 72 heures : ajout **antifungique** (Amphotéricine B®)

- **Facteurs de croissance :** (Neupogen®) accélère la récupération granuleuse

Sans fièvre

- **Prélèvements systématiques,**

- **PAS d'antibiotiques systématiques**

→

- **Contre-indication à VIE** du médicament,
- **Education** du patient,
- Informer la **pharmacovigilance.**

Agranulocytose chez le patient SOUS chimiothérapie

Prévention :

Pas de début de chimiothérapie si PNN < 1500
Surveillance régulière de la NFS pendant et après la cure
Surveillance de la température +++
Administration préventive de facteur de croissance granulocytaire prescrit dès la fin de la cure :

- G-CSF : Neupogen®, Granocyte®
- GM-CSF : Leucomax®

En cas de neutropénie non fébrile :

- Le patient peut rester à domicile → surveillance de la fièvre ++++
- Prescription d'Antibiotiques à prendre à domicile en cas de fièvre.

En cas de fièvre durant plus de 48 heures sous antibiotiques ou avec des signes de gravité → Hospitalisation.

Prise en charge d'une agranulocytose fébrile :

- Hospitalisation **en urgence**,
- Isolement en chambre à flux,
- Prélèvement multiples, RXT, ECBU, ...
- Antibiothérapie à large spectre, probabiliste, adaptée secondairement à l'antibiogramme :
    - (C3G + quinolone) ou (C3G+aminosides) IV
- Souvent transfusions de globules rouges ou plaquettes car aplasie fréquente
- Surveillance régulière.

Les facteurs de croissance n'ont pas d'indication ici, car on n'a jamais prouvé une utilité dans le traitement des agranulocytoses fébriles. Ils sont indiqués pour la prévention des agranulocytoses fébriles en sortie de cure.

PANCYTOPENIE

-Définition : Anémie, neutropénie < 1500, thrombopénie < 150000.

-Diagnostic :

Syndrome anémique, Syndrome hémorragique, Syndrome infectieux → neutropénie fébrile++

Critères de Gravité : **Hémoglobine < 8 g/dL,**
Polynucléaires neutrophiles < 500/mm^3,
Plaquettes < 50000/mm^3.

-Biologie :

- NFS : Confirme la pancytopénie
- Bilan hémostase (CIVD), bilan prétransfusionnel

-Myélogramme : (en urgence)

- Moelle riche → origine périphérique, envahissement médullaire
- Moelle pauvre → Biopsie ostéo-médullaire→ origine centrale

Pancytopénie périphérique :

Hypersplénisme

Lupus (anémie auto-immune, thrombopénie auto-immune, leuconeutropénie)

Syndrome de Felty (polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie)

Micro-angiopathie thrombotique

Pancytopénie centrale :

Envahissement médullaire par hémopathies, cancers solides métastasés

Pancytopénie mégaloblastique (carence B9-B12) (cf. p 60)

Syndrome myélodysplasiques (cf. p 139)

Myélofibrose

Aplasie médullaire

Infections : Leishmaniose viscérale, Tuberculose, VIH (Médicaments, infection, LMNH, Leucémie aiguë, Burkitt, VIH lui-même)

PANCYTOPENIE : 2 Etiologies particulières

Myélofibrose :

Définition : densification de la réticuline, augmentation du collagène

NFS, frottis : Cytopénie voire pancytopénie, myélémie, dacryocytose
Myélogramme : Os dur, difficile → **BOM :** myélofibrose

Etiologies :

- Primitive (idiopathique)
- Evolution d'un syndrome myéloprolifératif (SMG myéloïde+++)
- Réactionnelle à un envahissement médullaire
- Toute leucémie aiguë surtout LAM7
- Ostéodystrophie osseuse, Hyperparathyroïdie, Tuberculose, VIH, ...

Aplasie médullaire :

Définition : insuffisance médullaire quantitative

Myélogramme : moelle hypoplasique, appauvrissement du tissu myéloïde

Etiologies :

- Idiopathique (> 50 %) +++
- Secondaire à une radiothérapie ou une chimiothérapie,
- Médicaments : Chloramphénicol, Anti-thyroïdiens de synthèse, Sels d'or, Sulfamides, Aldactone, ...
- Infectieuses : Hépatites, CMV, EBV, Parvovirus B19, tuberculose
- Toxiques : benzène, toluène, hydrocarbures, radiations, solvants
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Congénitale : Maladie de Fanconi (enfant)

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

-Définition : activation exagérée de macrophages normaux

Diagnostic :

- Fièvre, altération de l'état général,
- Hépato-spénomégalie,
- Syndrome confusionnel,
- Manifestations des cytopénies (hémorragiques, anémiques, infectieuses),
- Rash cutané.

Biologie :

- Cytopénie(s) avec myélémie de régénération
- Non-rendement transfusionnel
- Fibrinogène ↓, LDH ↑, ferritininémie ↑
- Triglycérides ↑, Cytolyse hépatique, ictère à Bilirubine conjuguée
- SIADH fréquent.

Myélogramme :

- Moelle riche, excès de macrophages
- Hémophagocytose.

Etiologies :

- Nombreuses mais plus fréquent chez le malade immunodéprimé,
- Infections +++,
- Lymphomes malins non-hodgkiniens,
- Lupus,
- Polyarthrite Rhumatoïde, ...

PATHOLOGIES DU GLOBULE ROUGE

Notes personnelles :

-Définition :

Homme	Femme	F. enceinte	Naissance	0-6ans	6-14 ans
<13 g/dL	<12 g/dL	<11 g/dL	<13,5 g/dL	<11 g/dL	<12 g/dL

-Erythropoïèse :

Elle a lieu au sein de la moelle osseuse (sauf chez le fœtus, où elle se déroule dans la rate et le foie)

Régulée par :

- **EPO** +++ synthétisée par les cellules capillaires péritubulaires ou les cellules de l'interstitium intertubullaire
- Hormones thyroïdiennes, Androgènes, GH

Dure 1 semaine. Les globules rouges vivent 120 jours puis sont détruits par hémolyse intra-tissulaire.

Les réticulocytes deviennent des globules rouges en moins de 2 jours.

Chez adulte électrophorèse de l'hémoglobine :

- **HbA_1 (98 %), HbA_2 (< 2 %), HbF (traces)**

-Interrogatoire devant une anémie +++ :

- Prise médicamenteuse : Anti-vitamine K, Héparines, Cytotoxiques, Stérilet...
- ATCD : Ulcère gastro-duodénal, multiparité, Insuffisance rénale chronique, prothèse valvulaire, ...

Clinique :

Anémie aiguë :

Asthénie, dyspnée,
Sueurs, soif, tachycardie, voire choc,
Infarctus du myocarde.

Anémie chronique :

La tolérance est variable :

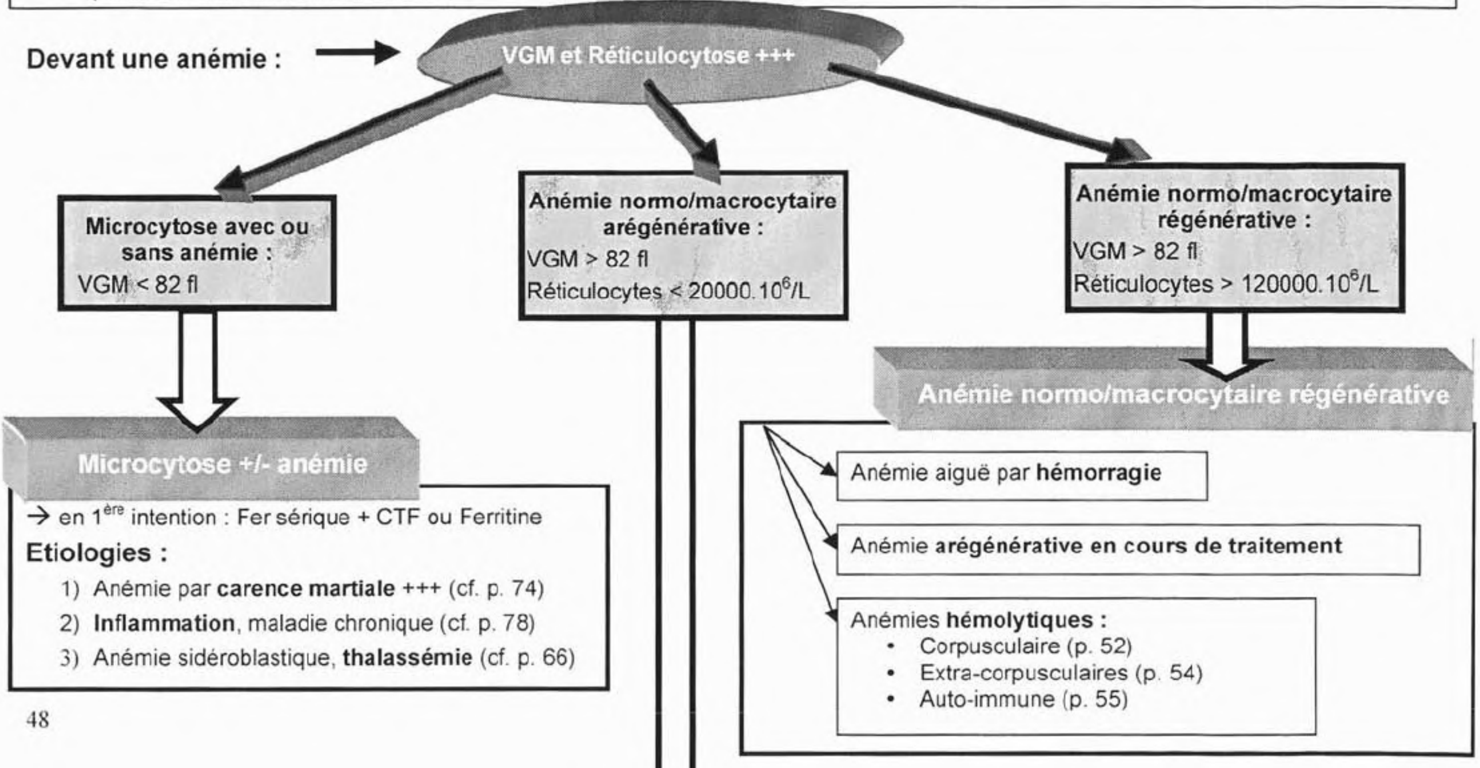
- Pâleur, souffle systolique,
- Céphalées, angor,
- Palpitations, lipothymies.

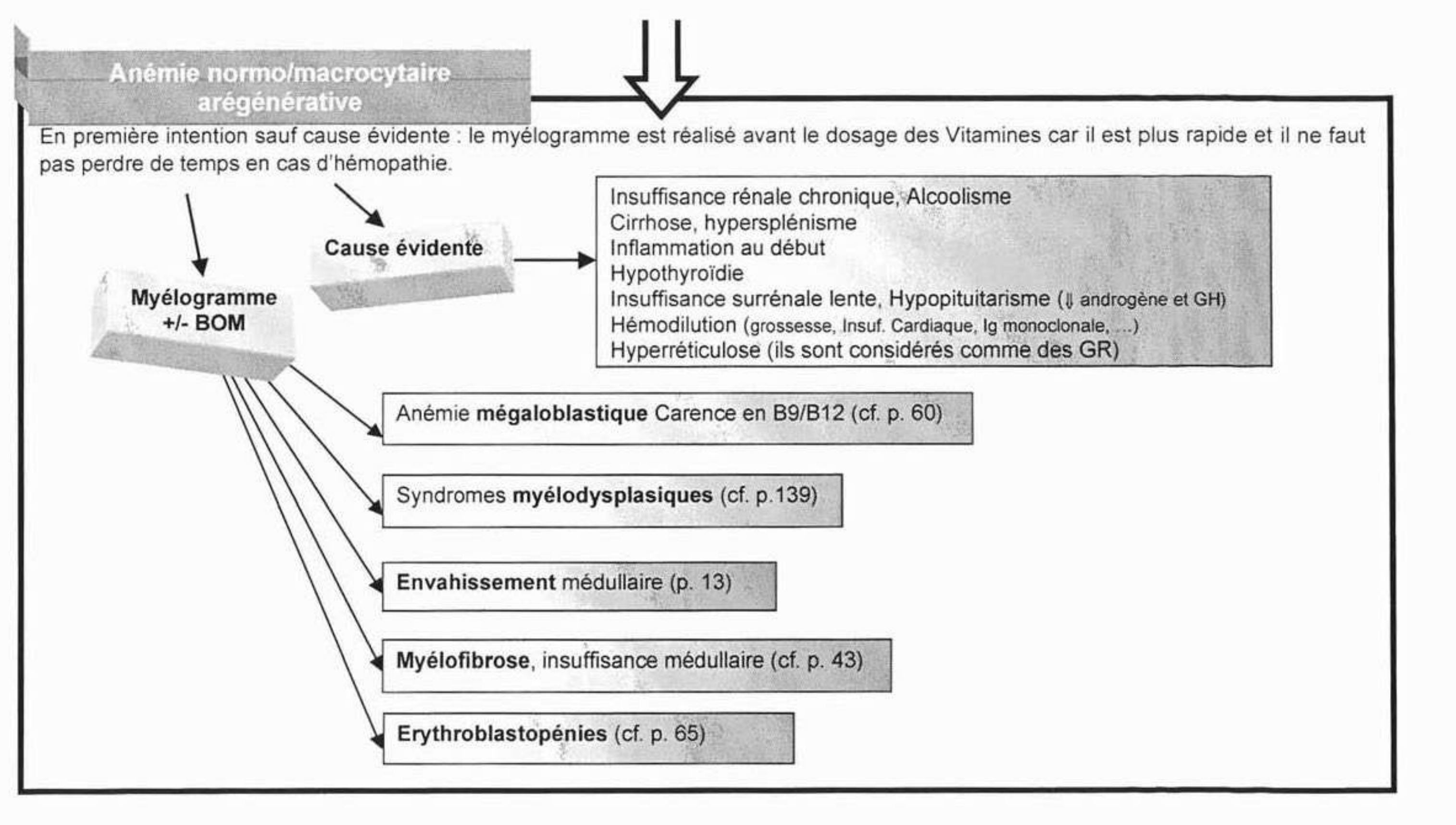
Attention aux ATCD cardio-vasculaires, à la prise de β-bloquants qui peuvent modifier la tolérance ou les signes d'anémie

ANEMIES : GRANDES ORIENTATIONS DIAGNOSTIQUES

-Erreurs diagnostiques :

- *Hémodilution (fausse anémie)* → Splénomégalie, immunoglobine monoclonale, maladie de surcharge, grossesse, ...
- *Hémoconcentration (masquant l'anémie)* → déshydratation, panhypopituitarisme, insuffisance surrénalienne lente, ...
- *Fausse macrocytose → présence d'agglutinine froide active à température ambiante (IgM anti-I), les agglutinats sont considérés par les machines comme des GR.*




Anémie normo/macrocytaire arégénérative
En première intention sauf cause évidente : le myélogramme est réalisé avant le dosage des Vitamines car il est plus rapide et il ne faut pas perdre de temps en cas d'hémopathie.
Cause évidente
Insuffisance rénale chronique, Alcoolisme
Cirrhose, hypersplénisme
Inflammation au début
Hypothyroïdie
Insuffisance surrénale lente, Hypopituitarisme (⇓ androgène et GH)
Hémodilution (grossesse, Insuf. Cardiaque, Ig monoclonale, ...)
Hyperréticulose (ils sont considérés comme des GR)
Myélogramme +/- BOM
Anémie mégaloblastique Carence en B9/B12 (cf. p. 60)
Syndromes myélodysplasiques (cf. p.139)
Envahissement médullaire (p. 13)
Myélofibrose, insuffisance médullaire (cf. p. 43)
Erythroblastopénies (cf. p. 65)

HEMOLYSE

Définition : phénomène irréversible au cours duquel les hématies sont détruites et libèrent leur contenu.

HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE :

L'**hémolyse physiologique** est essentiellement intratissulaire (80 %), une faible partie a lieu en intra-vasculaire (< 20 %).

Elle survient après une durée de 120 j en moyenne. Le vieillissement des GR se traduit par des modifications des lipides membranaires, de la forme, de la plasticité, ... La majorité des GR sont détruits par phagocytose dans les macrophages et la moelle. Chaque jour, 1/120ème des hématies sont détruites → libération de 6 à 8 g d'Hb.

HEMOLYSE PATHOLOGIQUE :

Clinique :

- Symptômes d'anémie aiguë ou chronique.
- En cas d'hémolyse chronique → pâleur, ictère, splénomégalie.

Diagnostic biologique :

Anémie normochrome, normocytaire, régénérative avec :

<table>
<tr><td>Haptoglobine ↓,
Bilirubine libre ↑,
fer sérique ↑,
LDH ↑, urobilinurie</td><td colspan="2">Hémolyse chronique intratissulaire</td></tr>
<tr><td>Haptoglobine ↓↓↓,
LDH ↑,
hémosidérinurie</td><td rowspan="2">Hémolyse intravasculaire</td><td>Chronique</td></tr>
<tr><td>Haptoglobine ↓↓↓,
hémoglobinémie,
hémoglobinurie</td><td>Aiguë</td></tr>
</table>

HEMOLYSE

En cas d'hémolyse intravasculaire :

- L'Hb libérée se complexifie avec l'haptoglobine (→ baisse de l'haptoglobine libre), pour être capté dans le foie (le complexe est trop gros pour passer au travers du glomérule)
- Si l'haptoglobine est insuffisante → Hb libre dans le sang → passe dans le glomérule → réabsorbée par le tubule qui se charge en fer → hémosidérinurie quelques jours plus tard.

En cas d'hémolyse intratissulaire :

- L'Hb libérée est transformée en bilirubine non conjuguée (BNC). Le fer libéré passe dans la circulation puis est transporté par la transferrine pour être utilisé dans l'érythropoïèse.
- La BNC est rejetée dans le sang, se fixe à l'albumine → transport vers le foie où elle est transformée en bilirubine conjuguée (BC) dans l'hépatocyte.
- La BC rejetée dans le tube digestif va être convertie en urobilinogène et en stercobiline. La majorité va être éliminée dans les selles. Une partie de l'urobiline est réabsorbée par l'intestin → passe dans les urines → élimination.

On distingue 3 types d'hémolyse :

- Les anémies hémolytiques corpusculaires (cf. p. 52)
- Les anémies hémolytiques extra-corpusculaires (cf. p. 54)
- Les anémies hémolytiques auto-immunes (cf. p. 55)

Anomalie congénitale de la membrane du globule rouge	**Sphérocytose héréditaire** **OU** **(Minkowski-Chauffard)**	Populations caucasiennes, Europe du Nord Transmission autosomique dominante le plus souvent Découverte dans l'enfance → Pâleur, ictère, urines claires, selles décolorées, splénomégalie et ATCD familiaux ++ Globule rouge : petite taille, rigides, sphérocytes, → microsphérocytose, NFS : anémie, normochrome, normocytaire, régénérative Haptoglobine : ↓, Fer : normal ou ↓ Résistance diminuée dans les solutions hypotoniques → hémolyse, Hémolyse spontanée à 37°C plus importante que chez un sujet normal, elle est corrigée par le glucose +++ Etude familiale : Complications : crises de déglobulisations, lithiase vésiculaire pigmentaire. Traitement : splénectomie +++ pour les formes sévères
	Elliptocytose héréditaire	Sujet de race noire plutôt que blanche Transmission autosomique dominante, Frottis : forme ovale des globules rouges. Dans 15 % des cas, une hémolyse existe (comme la sphérocytose) Autohémolyse : normale, Fragilité osmotique : normale Traitement : splénectomie pour les formes hémolytiques
Déficit enzymatique	**Déficit en G6PD**	Enzymopathie la plus fréquente. Populations : noires, sépharades, bassin méditéranéen, Transmission par l'X récessif → garçon ++ Symptômes : • Hémolyse aiguë avec certains médicaments (quinine, sulfamides, amidopyrine, ...), en cas d'hépatite virale. • Ictère du nouveau-né Diagnostic : • Anémie hémolytique intravasculaire • Présence de corps de Heinz à la phase aiguë, • Dosage de G6PD ↓↓ à distance d'une crise ou d'une transfusion

ANEMIES HEMOLYTIQUES CORPUSCULAIRES

Déficit enzymatique	**Déficit en Pyruvate kinase**	Transmission autosomique récessive <u>Symptômes :</u> • Anémie hémolytique chronique, ictère du nouveau-né, lithiase, splénomégalie, modifications osseuses <u>Diagnostic :</u> • Dosage enzymatique ↓ • Autohémolyse spontanée, non corrigée par le glucose mais par l'ATP
Maladies génétiques de l'hémoglobine	**Thalassémie, Drépanocytose, Hémoglobinose E, C**	Elles peuvent touvher la structure de l'Hb (drépanocytose, hémoglobinose C ou E) ou la synthèse des chaînes de globine (thalassémie) (cf. p. 66)
Hémoglobinurie paroxystique nocturne **OU** **(Marchiafava-Michelli)**		Seule hémolyse corpusculaire **acquise**. Liée à une sensibilité des GR à l'hémolyse du complément. Touche l'adulte jeune. <u>Diagnostic :</u> Anémie hémolytique intravasculaire Thromboses Parfois pancytopénie voire aplasie médullaire <u>Complications :</u> • Pancytopénie et évolution vers l'aplasie médullaire • Thromboses (des veines rénales, Syndrome de Budd-Chiari, ...) • Infections • Evolution vers une leucémie aiguë Cytométrie de flux ++ : déficit en CD55, CD59 sur les GR, en CD67 sur PNN, en CD58 sur lymphocytes Test de Ham-Dacie (–) : peu pratiqué <u>Traitement :</u> • Transfusions en cas de déglobulisation • Androgènes pour les formes avec pancytopénie • Héparinothérapie en cas de thromboses • En cas d'aplasie, seule la greffe de moelle peut guérir l'HPN.

ANEMIES HEMOLYTIQUES EXTRACORPUSCULAIRES

Les étiologies sont nombreuses, seules les anémies auto-immunes seront dévellopées :

TYPE	ETIOLOGIES
Infectieuses	Endocardite, septicémies, Paludisme (+++ à cause du cycle endo-erythrocytaire)
Toxiques	Saturnisme, intoxication au Cuivre, Nitrites, anilines Médicaments : Dapsone®, sulfamides
Mécaniques	Présence de **Schizocytes** +++ Valves cardiaques, Coarctation de l'Aorte, Circulation extra-corporelle, Fistule artério-veineuse, Microangiopathie thrombotique : • Purpura thrombotique thrombopénique • Syndrome hémolytique et urémique L'hémosidérinurie peut donner une carence martiale au long cours
Immunologiques	**Iso ou Allo-Anticorps** : transfusion sanguine, grossesse avec allo-immunisation fœto-maternelle **AHAI** (cf. p. 55) **Immuno-allergiques** : Médicaments +++ (Pénicillines, macrolides, Méthothrexate, quinine, ...)

ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

-Définition :

Anémie secondaire à une destruction des globules rouges par des auto-anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires.

Fréquence : 1/80000, augmente après 50 ans.

-Diagnostic :

Signes d'anémie aiguë ou chronique

Signes d'hémolyse

Les tableaux cliniques varient de l'anémie chronique avec subictère et splénomégalie à l'état de choc avec lombalgies, hémoglobinurie brutale, ictère d'apparition rapide...

-Biologie :

- Anémie normocytaire, normocytaire, régénérative,
- Hyperleucocytose et thrombocytose (régénération médullaire),
- Frottis : anisocytose, poïkilocytose, sphérocytes, ...
- Haptoglobine ↓↓↓, LDH ↑, Bilirubine libre ↑,
- K^+ ↑, urobilinurie, hémoglobinurie,
- Complication : Insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë.



- **Tests de Coombs direct et indirect +++**

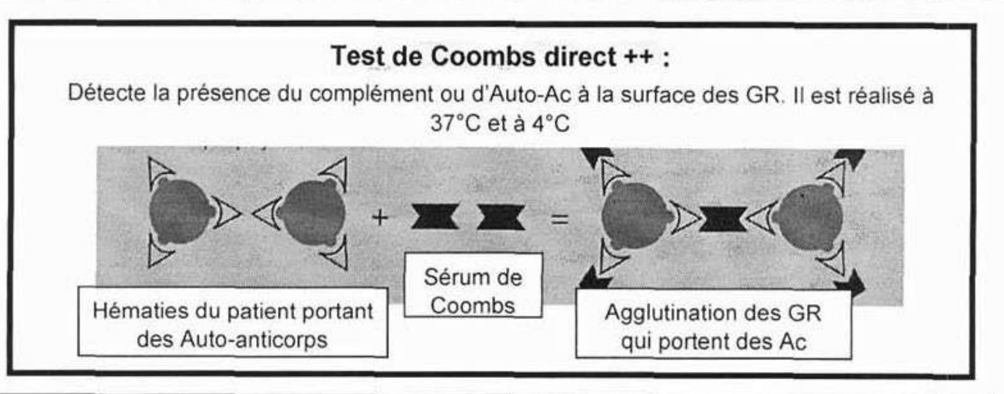
Les anticorps impliqués dans l'hémolyse sont dits :

- Chauds → activité maximale in vitro à 37°C
- Froids → activité maximale in vitro à 4°C

Anémie hémolytique auto-immune : TESTS IMMUNOLOGIQUES

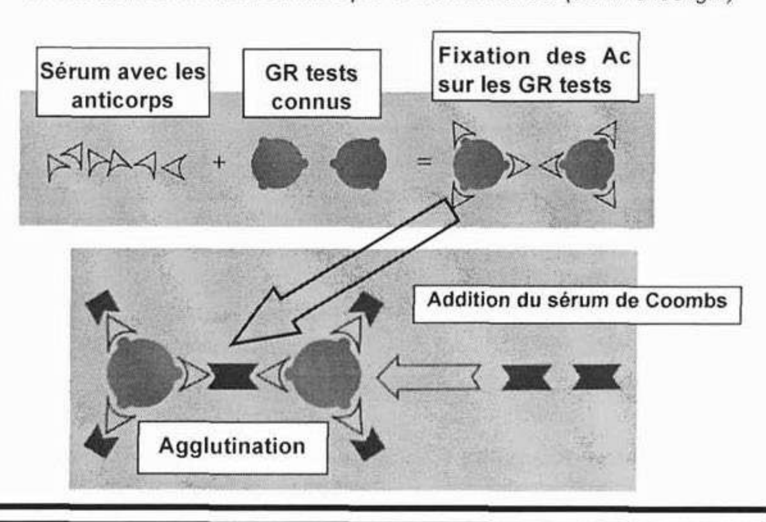
Test de Coombs direct ++ :

Détecte la présence du complément ou d'Auto-Ac à la surface des GR. Il est réalisé à 37°C et à 4°C



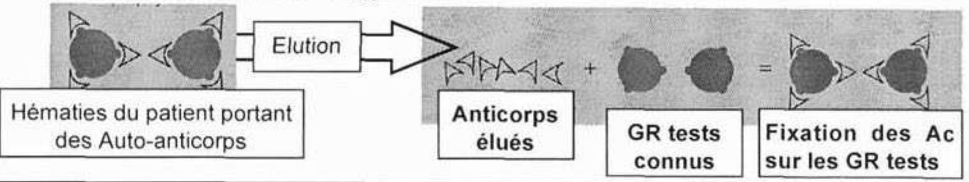
Test de Coombs indirect :

Il détecte la présence d'Auto-Ac dans le sérum et précise leur classe. *Il permet également de détecter les Ac non identifiés par le coombs direct (comme les IgM)*

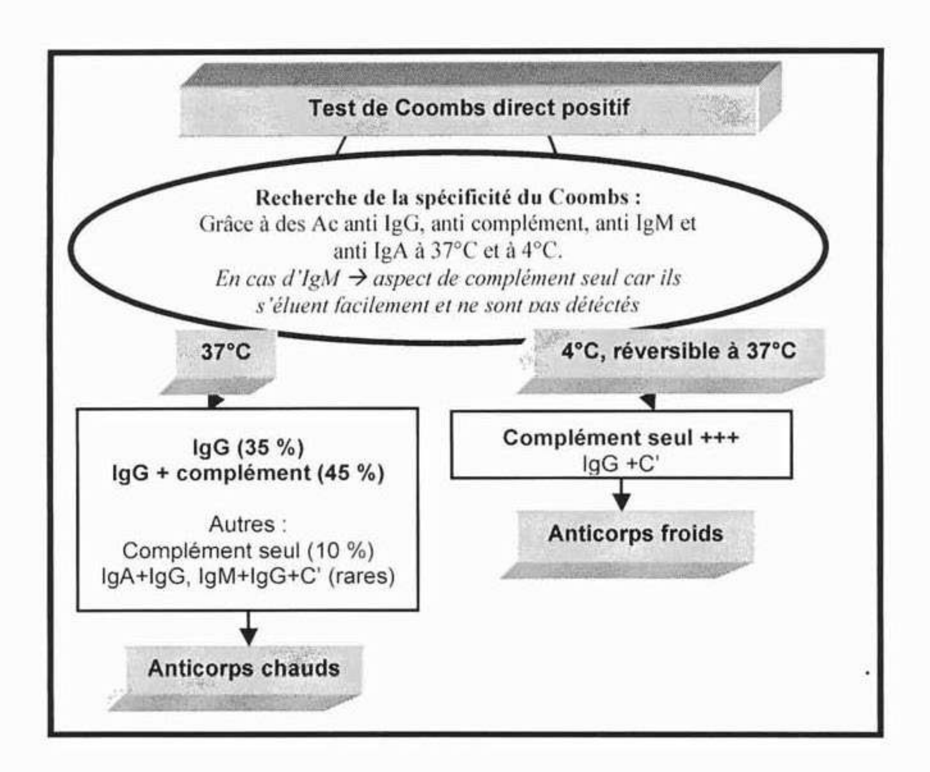


Test d'élution-fixation :

Permet de définir la spécificité des Ac fixés sur les GR. Après élution, les Ac vont etre mis en contact avec des GR de phénotypes connus (Rh + ou -, I ou i) afin de déterminer avec quel antigène on observe une agglutination.



Anémie hémolytique auto-immune : Ac chaud ou froid ?



	Ac chauds		Ac froids	
Type d'Ac	IgM + C'	IgG+C' ou IgG seules	IgM + C'	IgG + C'
Coombs + et recherche de spécificité	C' seul	IgG + C' ou IgG seules	C' seul	IgG + C'
Test élution-fixation	Anti-I/i	Anti Rh	Anti I/i	Anti P

ETIOLOGIES DES ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

Anticorps chauds :

Forme la plus fréquente (80 % des AHAI). L'hémolyse est le plus souvent extra-vasculaire

- Idiopathique (> 50 %),
- Maladies auto-immunes : Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique, périartérite noueuse, sclérodermie
- Hémopathies du tissu lymphoïde : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes, maladie de Waldenström...
- Médicaments : α-Methyl-dopa, L-Dopa, Disulone®, Quinine, Advil®, Voltarène®, INFα...
- Tumeurs : cancer ovarien, estomac, côlon, pancréas. L'éxérèse de la tumeur fait disparaître l'hémolyse.
- Syndrome Evans (avec thrombopénie auto-immune),
- Viroses : VIH, VHB, grippe

Anticorps froids :

L'hémolyse est le plus souvent intravasculaire.

- Pneumopathie atypique à mycoplasme +++ : 15 jours après l'infection, apparition brutale de l'hémolyse (Ce sont des IgM anti-I)
- Maladie des Agglutines froides : Homme de 50 ans, hémolyse modérée avec poussée d'hémolyse lors du contact avec le froid associant des troubles des extrémités (acrocyanose, Raynaud, ...). Il s'agit d'IgM anti-I. Elle peut être associée à un Waldenström, à un lymphome malin, mais elle est idiopathique dans 70 % des cas.
- Hémoglobinurie paroxystique aiguë a frigore : touche l'enfant atteint d'une pathologie virale. Hémolyse aiguë déclenchée par le froid avec des douleurs abdominales, de la fièvre et des céphalées. Il s'agit IgG + complément dirigés contre le groupe P.
- Tuberculose, Listériose
- Viroses : Mononucléose infectieuse++ (IgM anti-i), CMV, Oreillons, Rougeole
- Tumeurs solides, autres hémopathies, Viroses ++ (enfant)
- Idiopathique

PRISE EN CHARGE D'UNE ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

Traitement symptomatique :

- Traitement symptomatique en cas d'anémie aiguë mal tolérée.
- Transfusion si anémie brutale et sévère car les transfusions sont peu efficaces. (Culots réchauffés et perfusés à 37°C si anticorps froids)
- Hyperdiurèse (éviter la nécrose tubulaire aiguë)
- Supplémentation en folates per os ++ *(prévenir la carence secondaire à la régénération médullaire)*

Anticorps chauds :

- Traitement étiologique +++
- Si idiopathique → corticothérapie 1,5 mg/Kg/j pendant 1 mois puis diminution pour une durée totale de 3 à 6 mois.
- En cas d'échec : Danazol®
- Voire immunosuppresseurs, splénectomie

Anticorps froids :

- Traitement étiologique +++
- Si maladie des agglutinines froides → Eviter le froid, plasmaphérèse si anémie aiguë.
- La corticothérapie ou la splénectomie sont rarement efficaces.

ANEMIE MEGALOBLASTIQUE

***Le mégaloblaste :** érythroblaste avec carence en B9 ou B12 qui contient moins d'ADN qu'un érythroblaste normal.*

Carence en B9/B12 → défaut de synthèse d'ADN → ↓ du nombre de mitoses → macrocytose.

-Physiologie :

- **B12** :
    1. Absorption digestive dans l'iléon grâce au facteur intrinsèque (FI) synthétisé par estomac,
    2. Transport sanguin avec la transcobalamine II (TC II),
    3. Stockage hépatique surtout avec la transcobalamine III.
    4. Réserves pour **3-4 ans**
- **B9 :** absorption digestive dans le jéjunum, stocké dans le foie. Réserves pour **3-4 mois.**

Les carences en B9 sont les plus fréquentes

-Diagnostic :

Anémie chronique souvent bien tolérée.

- NFS : anémie macrocytaire, normochrome, arégénérative voire pancytopénie
- Frottis : anisocytose, globules rouges gros et ovalaires avec ponctuations basophiles, PNN hypersegmentés +++, plaquettes géantes.
- Myélogramme : moelle riche, mégaloblastose, asynchronisme de maturation, mégamyélocytose, métamégacaryocytose, absence de blastes, hyperplasie érythroblastique, hypersegmentation des PN.
- Parfois avortement intramédullaire : haptoglobine diminuée, bilirubine libre augmentée, transferrine augmentée.
- Dosage vitaminique : Vitamine B12, folate sérique, folate érythrocytaire
    - Vit B12 : 200-400 ng/L
    - Vit B9 : 5-15 µg/L

ETIOLOGIES DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

Carence en Vitamine B_{12}

Apport	Régime végétarien strict
Médicaments	PAS, Néomycine®, biguanides, anti-H2...
Estomac	Biermer ++, gastrectomie totale, Syndrome de Zollinger-Ellison
Pancréas	Insuffisance pancréatique externe
Iléon	Résection, Crohn, lymphomes, Pullulation microbienne
Congénital	Déficit en FI ou TC II

Carence en Vitamine B_9

Apport	Régime, alcoolisme, personne âgée, grossesse, réanimation prolongée, nutrition parentérale
Médicaments	Méthotréxate®, pyriméthamine, triméthoprime, Bactrim®, sulfasalazine, salazopyrine, ...
Digestif	Résection digestive, fistule, Maladie Cœliaque, Maladie de Whipple
Utilisation compétitive	Hémolyse chronique ++ Psoriasis, cancers, croissance
Perte excessive	Dialyse

-**Traitement :**

- Pas d'urgence → pas de transfusion.
- Traitement étiologique si possible
- Régime normal
- Surveillance : clinique et NFS régulières

⇒ **Carence en B_{12} :**

- Vit B_{12} per os : 1 cp/j
- Si malabsorption : Vitamine B12 1000 µg/sem IM

⇒ **Carence en B_9 :**

- Vit B_9 Spécialfoldine® 5-15 mg/j pdt 1 mois
- Si malabsorption : Vit B_9 Léderfoline® : 50 mg/sem IM

⇒ **Traitement préventif :**

- Apport de folates pendant la grossesse, au cours d'un traitement anti-folate, ...

MALADIE DE BIERMER : DIAGNOSTIC

-**Définition :** gastrite atrophique auto-immune.

-**Terrain :** 60 ans, femme, population du Nord de l'Europe.

-**Physiopathologie** : les Ac anti-cellules pariétales de l'estomac vont provoquer une atrophie gastrique → achlorhydrie, hyperplasie des cellules endocrines de l'antre, défaut de synthèse du FI. *Toute gastrite provoque un défaut de synthèse du FI, mais seule la maladie de Biermer provoque une malabsorption totale de la vit B_{12}.*

-**Clinique :**

- Signes d'anémie chronique.
- Anorexie, amaigrissement, selles molles, pâleur des phanères
- Glossite (langue lisse, dépapillée)
- Syndrome neuro-anémique : Sclérose combinée de la moelle → (Syndrome pyramidal + Syndrome cordonal postérieur)

-**Biologie :**

- Anémie macrocytaire arégénérative,
- Neutropénie et thrombopénie fréquentes
- Frottis : anisocytose, poïkilocytose, anisochromie, PNN hypersegmentés
- Myélogramme : moelle riche, bleue (*hyperplasie érythroblastique)*, asynchronisme de maturation, corps de Jolly, fragmentation des noyaux...
- Dosage B12 ↓↓, folate sérique Nl ou ↑, folates érythrocytaires ↓
- Homocystéine ↑, Gastrine ↑↑, Facteur intrinsèque ↓↓
- Anticorps anti-facteur intrinsèque (50 %) +++ et Anticorps anti-cellules pariétales gastriques (dirigés contre l'ATPase H^+/K^+) (90 %) ++.
- 10 % des patients ont des Anticorps anti-thyroïde.
- Test de Schilling : défaut d'absorption de B12 corrigé par le Facteur intrinsèque (rarement pratiqué).

-**Endoscopie gastrique :**

- Gastrite atrophique prédominante dans le fundus,
- Disparition des cellules pariétales,
- Achlorydrie,
- L'histologie : infiltration de la lamina propria par les lymphocytes et les plasmocytes. Parfois métaplasie intestinale.

MALADIE DE BIERMER : TRAITEMENT

-Traitement :

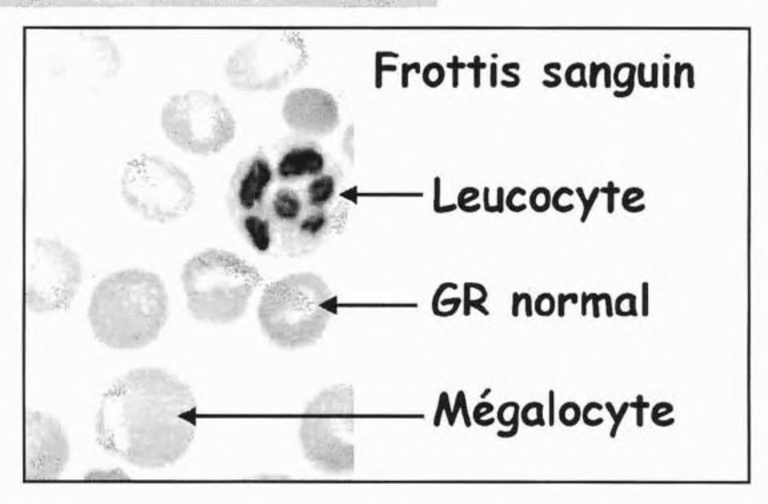
- Vit B_{12} : 1000 µg/j pendant 10 jours en IM puis 1000 µg/sem jusqu'à normalisation de la NFS,
- Puis 1000 µg/mois A VIE,
- Supplémentation en fer per-os est utile pour prévenir la carence martiale,
- Education du patient.

-Surveillance :

- NFS tous les ans,
- **Endoscopie digestive tous les 2 ans car risque de néoplasie gastrique (adénocarcinome et tumeurs carcinoïdes)** +++
- Efficacité du traitement :
  - En 72 heures : régression de la mégaloblastose
  - En 8 jours : crise réticulocytaire
  - En 10 jours : régression de la leucopénie
  - En 3 sem-1 mois : régression de l'anémie
  - L'hypersegmentation est le dernier signe à disparaître.

2 risques évolutifs :

- **Rechute par rupture du traitement**
- **Cancer gastrique (risque * 20)**



ERYTHROBLASTOPENIE

-Définition :

Déficit isolé de l'érythopoïèse → Myélogramme : érythroblastes < 5 %

-Diagnostic :

L'apparition peut être brutale avec majoration d'une anémie chronique
Il n'y a pas d'organomégalie

-Biologie :

NFS : anémie profonde, normo/macrocytaire, normochrome, arégénative
Pas d'anomalies morphologiques (sauf celles liées à la pathologie de fond). Pas de thrombopénie ni de leucopénie.

Myélogramme : érythroblastes < 5 %, parfois lignée érythroblastique absente

-Etiologie :

- Congénitale : (Maladie de Blackfan et Diamond)
  Anémie profonde dès les premiers mois de la vie. Des formes familiales peuvent être retrouvées dans 20 % des cas. Le traitement comprend la corticothérapie, les immunosuppresseurs et bien sur les transfusions avec leurs complications propres.
- Acquise :
  - Infection à parvovirus B_{19}
    - Elle provoque une anémie aiguë chez un patient porteur d'une maladie hémolytique constitutionnelle (drépanocytose ou sphérocytose +++).
    - L'évolution est favorable en deux semaines. La sérologie virale confirme l'étiologie de l'érythroblastopénie.
    - Des patients sains peuvent également faire une érythroblastopénie mais comme la durée de vie de leurs globules rouges est normale, la symptomatologie est réduite.
    - Chez les patients immunodéprimés, l'infection peut être de longue durée et nécessiter un traitement par immunoglobulines IV.
  - Médicaments : pénicillines, AINS, sels d'or, lasilix®, ...
  - Tumeur du thymus avec parfois une myasthénie associée
  - Hémopathies lymphoïdes
  - Cancers
  - Insuffisance rénale chronique : en cas de traitement par EPO, des anticorps anti-EPO peuvent provoquer une érythroblastopénie
  - Maladie auto-immune
  - Erythroblastopénie chronique idiopathique +++ (40 % des cas)

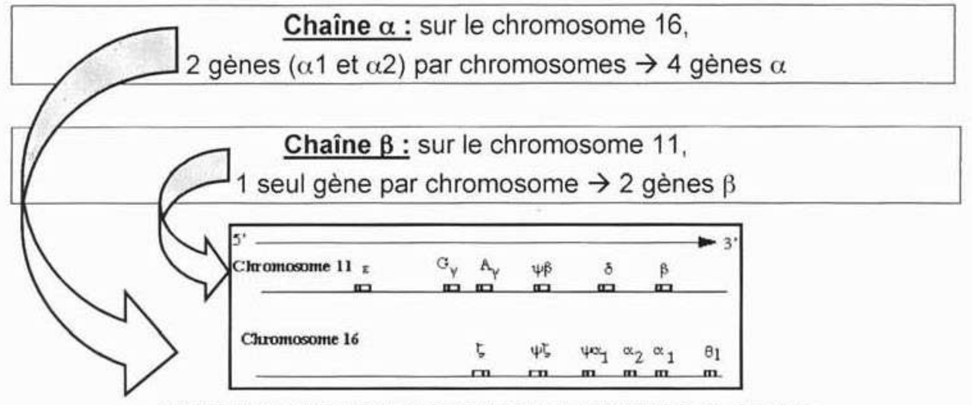
THALASSEMIE

-Définition : hémoglobinopathie autosomique récessive portant sur la chaîne α ou β

Population du bassin méditerranéen, Afrique, Moyen-orient, ...

Le diagnostic de certitude est apporté par la biologie moléculaire.

Transmission autosomique récessive.



ELECTROPHRESE NORMALE DE L'HEMOGLOBINE

	Hémoglobine	**%**
Fœtus et naissance	HbF : $\alpha 2\gamma 2$ HbA : $\alpha 2\beta 2$	90 % 10 %
Adulte	HbA : $\alpha 2\beta 2$ HbA2 : $\alpha 2\delta 2$ HbF : $\alpha 2\gamma 2$	97 % < 3 % Traces

Toute aggravation de l'anémie doit faire évoquer :
- → Carence en fer, en folates, Infection à PVB19
- → Saignement, ...

Diagnostic prénatal : il doit être proposé aux couples exposés au risque d'avoir un enfant atteint d'une thalassémie majeure. L'étude se fait sur l'ADN fœtal prélevé au cours d'une ponction de villosité choriale ou de liquide amniotique.

β THALASSEMIES

β thalassémie majeure = Maladie de Cooley

PHYSIOLOGIE	CLINIQUE	NFS - Frottis
Homozygotes Accumulation et précipitation des chaînes α → • Erythropoïèse inefficace • Hyperhémolyse, • Hypoxie chronique • Hyperplasie médullaire	Dès 1-5 ans : • Anémie, • Retard de croissance, • Hépatomégalie, splénomégalie, • Lithiase pigmentaire, • Déformations osseuses (épaississement de la voute du crâne, hyperplasie du maxillaire sup, amaincissement des corticales, ostéoporose) Au long cours : Sans traitement : décès avant 10 ans avec insuffisance cardiaque, majoration de l'HSMG. Avec le traitement, les complications sont dominées par la surcharge en fer	Anémie < 7 g/dL microcytaire hypochrome, régénérative Poïkylocytose, Erythroblastose Hémolyse biologique **EPP de Hb :** • HbF → 60-90 % • HbA2 ⇑ : 5-10 % • HbA → 0 %

β thalassémie mineure :

PHYSIOLOGIE	CLINIQUE	NFS-Frottis
Hétérozygotes Baisse de la synthèse de l'hémoglobine A compensée par une augmentation de production des GR	Pas de signe clinique Discrète splénomégalie	Pseudo-polyglobulie avec hémoglobine normale Microcytose, Hypochromie Réticulocytes ↑ ou Nx **EPP de Hb :** • HbA ++++ • HbF → 1-3 % • HbA2 → > 3,5 %

Type	Hydrops Fœtalis	Hémoglobinose H	α-thalassémie mineure	α-thalassémie silencieuse
Génotype	(--/--) 4 gènes délétés	(--/-α) 3 gènes délétés	(--/α α) ou (-α/- α) 2 gènes délétés	(-α/ α α) 1 gène délété
Clinique	Mort fœtale in utero Anasarque	Anémie chronique hémolytique, Splénomégalie, hypersplénisme, surinfection, lithiase	Pas de signe clinique	Pas de signe clinique
Hématologie	Anémie sévère < 6 g/dL Macrocytose	Anémie 7-9 g, Microcytaire, hypochromie, régénérative Corps de Heinz (précipitation de l'Hb H).	Microcytose sans anémie, voire pseudo-polyglobulie	NFS : Normale
EPP de l'Hb :	Pas d'HbF ni HbA, Hémoglobine de Bart (γ4)	Hb A (70 %) et HbH (β4) (30 %) Traces de l'HB de Barts	HbA2 ↓	Normale ou HbA2 un peu ↓

DREPANOCYTOSE

-Définition : Hémoglobinopathie autosomique **récessive** due à la mutation du 6ème codon de la chaîne βglobuline (remplacement de Glutamine par Valine)
Population d'Afrique, Amérique du Sud, Antilles, Maghreb, Inde...

Homozygotie → drépanocytose SS : HbS ($\alpha 2\beta 2^{6Glu \rightarrow Val}$)
Hétérozygotie → drépanocytose AS

-Physiologie :

HbS peut se polymériser → quand elle est désoxygénée → la membrane du globule rouge devient raide → augmentation de la viscosité.

Ces changements de structures → déformation du GR en faucille : le drépanocyte++.

Le cycle falciformation / défalciformation est réversible pendant quelques cycles puis → fixation définitive en drépanocyte.

Adhésion à la paroi endothéliale→ phénomène vaso-occlusif, hémolyse des globules rouges dans la rate.

Hémolyse chronique → lithiase biliaire, augmentation de la production avec carence en folates possible.

La drépanocytose peut être associée à d'autres hémoglobinopathies (thalassémie, hémoglobinose C, ...) +++

En Afrique, le *Plasmodium Falciparum* ne peut continuer son cycle au sein des hématies contenant de l'Hb S.

Toute aggravation de l'anémie doit faire évoquer :
→ Carence en fer, en folates, Infection à PVB19
→ Saignement, ...

Clinique :

Pour les formes majeures, le diagnostic se fait vers 6 mois-1 an ou lors de la première complication aiguë. Les conjonctives sont sub-ictériques

Anémie hémolytique chronique

Splénomégalie dès les premiers mois de la vie mais les infarctus répétés → diminution progressive de la taille de la rate avec asplénie fonctionnelle.

Pas de syndrome tumoral (Diagnostic différentiel avec les leucémies aiguës en cas d'hémolyse aiguë)

Biologie → NFS, plaq, réticulocytes, frottis :

- Anémie (8 g/dL), normocytaire ou macrocytaire, régénérative
- Frottis sanguin : drépanocyte, anisocytose, poïkilocytose, corps de Jolly (asplénisme)
- Plaquettes normales ou augmentées (thrombocytose secondaire à l'autosplénectomie), Hyperleucocytose (régénération médullaire)
- Hémolyse (haptoglobine, bilirubine)

EPP de Hémoglobine :

- HbS ++ (> 70 %),
- HbF (0-20 %),
- HbA_2 normale,
- Absence de l'HbA.

Bilan d'une drépanocytose :

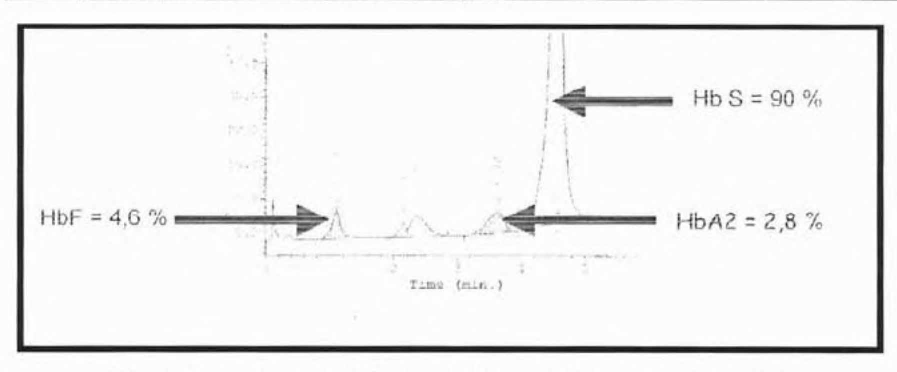
Biologie → ABO, Rh, RAI, NFS, plaquettes, bilan hémolyse, bilan fer, fonction rénale, bilan hépatique

Imagerie :

Echographie (cœur, abdominale),
Radio de thorax
Crâne : épaississement de la voute crânienne, diaphyse des os longs amincis, élargissement des os courts (mains et pieds), rachis ostéoporotique

ECG, Etat des **vaccinations**

Enquête **familiale** et arbre **généalogique**



Electrophorèse de l'Hémoglobine : Drépanocytose SS

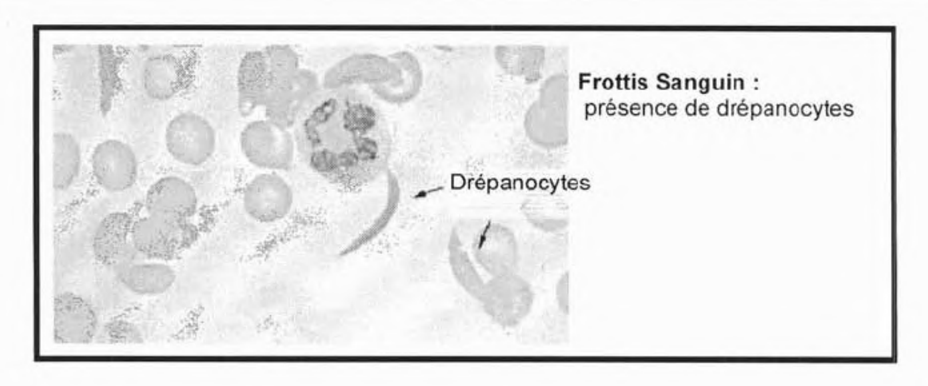
Complications aiguës :

- ***Infections : (immunodépression par asplénisme)***
  - Pneumopathies, méningites et septicémies (pneumocoque)
  - Ostéomyélites (salmonelles, staphylocoques)
  - Cholécystite (lithiase biliaire)

- ***Crises aiguës drépanocytaires :***
  - Peut concerner n'importe quelle région du corps surtout les membres, le thorax et le rachis. Elles s'accompagnent de signes généraux et de fièvre.

- ***Accidents vaso-occlusifs graves :***
  - Infarctus splénique, pulmonaire, nécrose papillaire rénale.
  - Syndrome thoracique aigu : douleur thoracique, tachypnée, fièvre, toux, désaturation), au long cours HTAP.
  - Accident vasculaire cérébral.
  - Priapisme, Amaurose unilatérale par occlusion de l'artère centrale de la rétine.

- ***Aggravation de l'anémie :***
  - Crise d'hyperhémolyse
  - Séquestration aiguë splénique
  - Erythroblastopénie par primo infection au Parvovirus B_{19}
  - Carence en fer ou en folates.



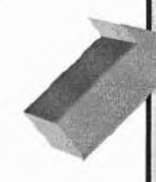
Frottis Sanguin : présence de drépanocytes

Complications chroniques :

- Ulcères de jambes, rétinopathie
- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance respiratoire chronique, Insuffisance cardiaque
- Lithiase biliaire
- Ostéonécrose aseptique de hanche, déformation osseuse par infarctus osseux répétés
- Surcharge en fer secondaire
- Accidents transfusionnels :
  - Hémolyse par incompatibilité érythrocytaire,
  - Syndrome frisson-hyperthermie,
  - Infections, hémosidérose, hypervolémie.

-**Prise en charge d'une crise vaso-occlusive :**

- Hospitalisation,
- Repos au lit et au chaud,
- Réhydratation,
- Oxygénothérapie,
- Si besoin : transfusions sanguines,
- Antalgiques ++,
- Supplémentation en folates,
- Traitement du facteur déclenchant,
- Surveillance.



Facteurs Favorisants :

- Infections
- Fièvre
- Hypoxie
- Anxiété
- Sport intensif
- Déshydratation

DREPANOCYTOSE HETEROZYGOTE : AS

-Diagnostic :
Le plus souvent asymptomatique :
Anémie et crises douloureuses rares
Parfois hématurie indolore, infarctus spléniques
NFS : normale, pas de drépanocyte circualnt

EPP de Hb :
- HbA Nl (55-60 %),
- Présence d'HbS (40-45 %),
- Hb F Nl (2-6 %),
- Hb A2 Nl (2-3 %)

Dépistage de la drépanocytose :

- **Diagnostic prénatal :**

La recherche de la muation peut se faire par PCR ou par l'utilisation de sondes marquées.
Elle doit être proposée aux parents hétérozygotes (25 % de risque d'avoir un enfant atteint).
→ Etude de l'ADN fœtal ponctionné dans les villosités choriales (vers 10 SA) ou dans le liquide amniotique (vers 17 SA).

- **Dépistage :**

Le dépistage à la naissance de la drépanocytose est obligatoire avec l'hypothyroïdie, la phénylcétonurie et l'hyperplasie des surrénales. Le test se fait avec un prélèvement de sang séché. En cas d'affection prouvée → information donnée aux parents, antibiothérapie au long cours par oracilline pour l'asplénisme, surveillance.

N°222-ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE

PHYSIOPATHOLOGIE ET EVOLUTION DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) ↓ Réserves → ↓ férritinémie
2) ↑ Synthèse de transferrine → ↑ CTF
3) ↓ Fer sérique → ↓ Coef. de saturation de la transferrine
4) Apparition de GR anormaux → ↓ TCMH, ↓ CCMH, ↓ VGM
5) Anémie

La microcytose est secondaire à un trop grand nombre de mitoses car la concentration en hémoglobine n'est pas suffisante.

En cas de traitement, l'évolution se fait dans le sens contraire → normalisation de la **ferritine en dernier.**

Diagnostic :

- Anémie souvent bien tolérée sinon asthénie, dyspnée d'effort puis de repos, tachycardie, lipothymie, ...
- Au long cours : Atrophie des muqueuses buccales, du tube digestif, altération des phanères

NFS :

- Anémie, Microcytaire (VGM < 82), Hypochrome (CCMH < 32), Arégénérative (Rétic < 20000)
- Thrombocytose fréquente, formule normale, poïkilocytose
- Devant une anémie microcytaire → TOUJOURS bilan martial en premier (pas d'EPP de l'hémoglobine)
- Bilan martial :
  - Fer sérique ↓, CTF ↑, Coeff. Sat de Transferrine ↓ **OU** Ferritininémie ↓↓

CARENCE MARTIALE : ETIOLOGIE et TRAITEMENT

Perte de fer	Saignement chronique ++++ : (règles, accouchement, **Cancers digestifs** ++, urologiques, ...)
Manque d'apport	Pays en voie de développement, végétariens, dénutris, nourrissons sans supplémentation (régime lacté strict pendant plus de 6 mois), personne âgée, pica
Défaut d'absorption	Maladie cœliaque, gastrectomie, Crohn
Excès d'utilisation	Grossesse, nourrisson
Syndrome de Lasthénie de Ferjol	Hémorragies volontairement répétées (Pathologie psy ++)

Traitement :

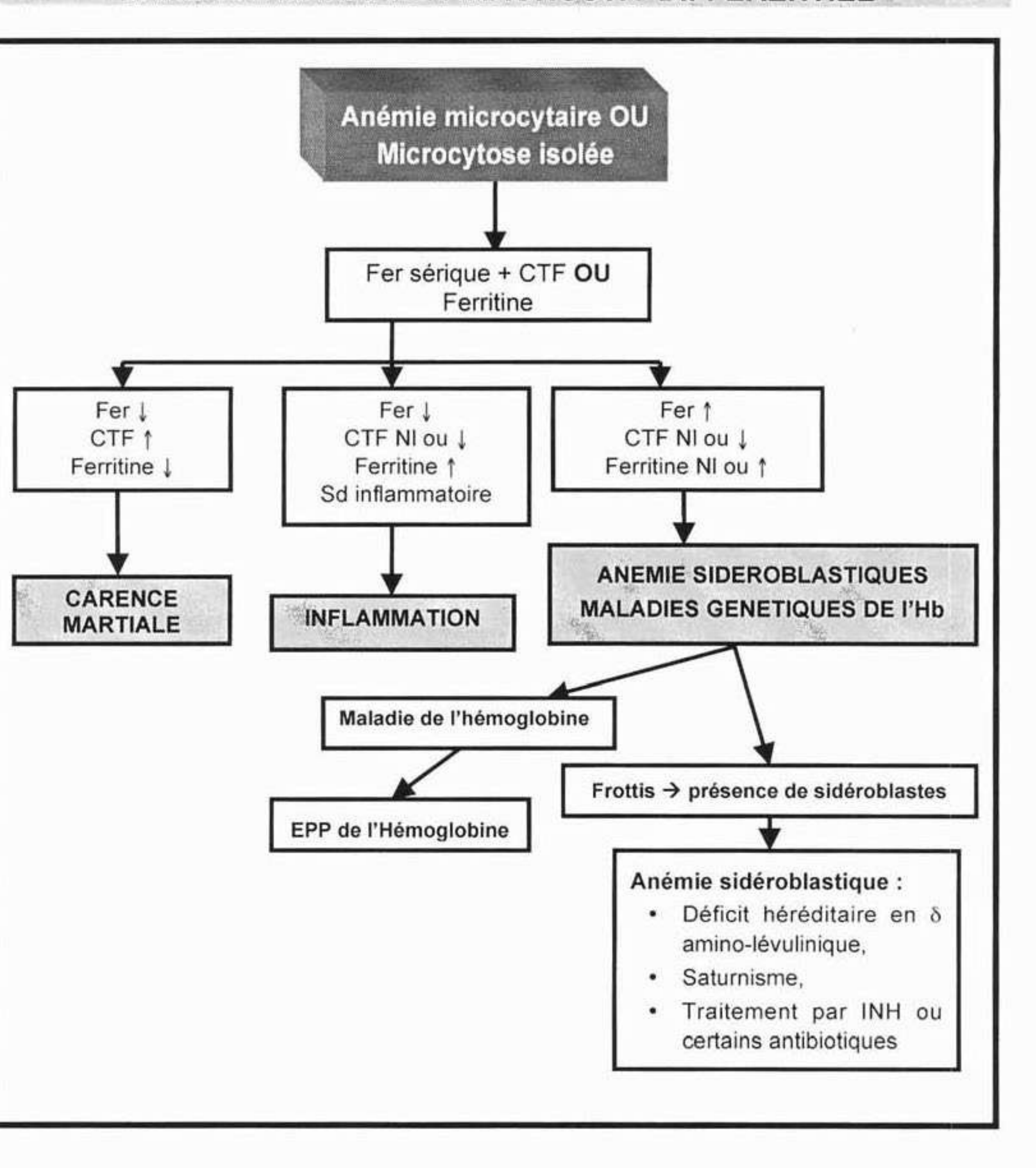
Traitement étiologique +++

- Alimentation variée, riche en fer et Vitamine C
- Tardyféron® : per os 100-300 mg/j (adulte), 10 mg/Kg/j (enfant) pendant 3 mois PUIS 1/2 doses pendant 3 mois
  - Effets indésirables : épigastralgies, nausées, vomissements, selles de coloration noire
- Surveillance : clinique, Réticulocytes à J8, NFS à M1, NFS et ferritine à M3 et M6

Absence d'amélioration sous traitement :

- Observance mauvaise
- Persistance de l'étiologie
- Carence en folates associée (macrocytose)
- Malabsorption → Veinofer® (IV) à perfuser lentement (risque d'hypotension) ou Maltofer ® en (IM) (à éviter car douleur et tatouage indélébile)
- Sous dosage

CARENCE MARTIALE : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL



VARIATIONS DU PROFIL MARTIAL

	AUGMENTATION		DIMINUTION
TRANSFERRINE		• **Carence martiale** • Imprégnation œstrogénique • Médicaments : thiazidiques, ...	• **Inflammation** • Insuffisance hépatique • Fuites urinaires ou digestives • Syndrome néphrotique • Dénutrition • Déficit congénital • Surcharge en fer
FERRITINE	**Normal à ↑**	• Inflammation • Syndrome activation macrophagique • Néoplasie • Hyperthyroïdie	**Carence martiale**
	↑↑	• Cytolyse • Alcoolisme chronique • Maladie de Biermer • Hémopathies • Maladie de Gaucher	
	↑↑↑	• Surcharge en fer • Nécrose hépatique	
FER SERIQUE		• Surcharge en Fer • Hémolyse • Cytolyse • Rhabdomyolyse • Chimiothérapie	• Inflammation • **Carence martiale**

ANEMIE INFLAMMATOIRE

Physiopathologie :

Elle est principalement liée à un défaut de synthèse +++ secondaire à l'excès de cytokines tels que le TNF-α, l'IL1_{α}, INF_{β} et INF_{γ} → inhibition de la capacité de prolifération des précurseurs en réponse à l'EPO.

L'hyposidérémie est constante même en l'absence de carence en fer. Le fer est séquestré par les macrophages et la moelle osseuse. L'absence de carence ne permet pas en plus d'augmenter la réabsorption intestinale.

Baisse de la transferrine : catabolisme de la protéine, diminution de la synthèse hépatique et absorption par les macrophages.

Diagnostic :

Anamnèse +++

Biologie :

- Anémie le plus souvent modérée (11-9 g/dL)
  - Au début : normochrome, normocytaire
  - En cas d'inflammation chronique : hypochrome et légèrement microcytaire.
- Réticulocytes : normaux ou diminués → arégénérative
- Hyperleucocytose : si processus infectieux, plaquettes légèrement élevées
- Hyposidérémie, diminution de la transferrine, capacité totale de fixation diminuée ou normale, coefficient de saturation normal
- Récepteur soluble à la transferrine : normal
- Ferritine élevée
- Syndrome inflammatoire +++ : VS ↑, CRP ↑, ...

Myélogramme : pas utile au diagnostic (*Il met en évidence : lignée rouge normale légèrement hypochrome, présence de macrophages)*

Etiologies :

- Infections chroniques : suppuration, dilatation des bronches, endocardite, BK, brucellose, mycoses, ...
- Maladie de systèmes, connectivites : polyarthrite rhumatoïde, lupus, PAN, angéites, Maladie de Crohn, RCH, Sarcoïdose, polymyosite, ...
- Affections Malignes : Cancer solides (foie, tube digestif, ...), maladie de Hodgkin, lymphomes, ...

Traitement :

1) Traitement de l'affection causale ++++
2) Transfusions rares, supplémentation martiale si carence associée
3) Au cours des anémies sur cancers, de l'EPO peut être administrée

-Définition :

Maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène HFE situé sur le chromosome 6.

Elle entraîne une augmentation de l'absorption digestive de fer.

-Génétique :

Mutation la plus fréquence : **C282Y** (90 % des patients).

En cas d'homozygotie → hémochromatose liée à HFE.

Il existe des hémochromatoses non liées au gène HFE.

Il existe d'autres mutations du gène HFE : H63D,... → hétérozygotie composite avec des tableaux cliniques variables.

-Physiologie :

L'absorption digestive du fer se fait surtout dans le duodénum et le jéjunum proximal.

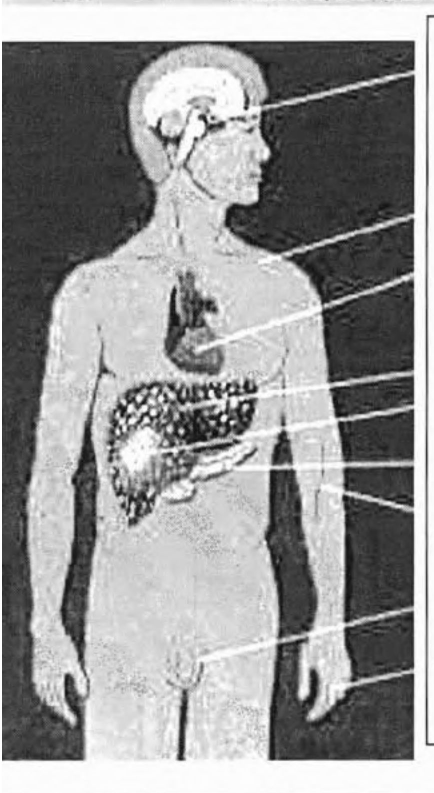
Normalement, la protéine HFE assure la programmation du degré de fer à absorber en fonction du stock exprimé par le taux de transferrine circulant.

En cas d'hémochromatose, la protéine HFE n'est pas exprimée → hyperexpression de DMT1, la protéine assurant le transport du fer à partir du tube digestif → surabsorption de fer malgré l'absence de carence martiale.

-Diagnostic biologique :

- Terrain familial ++
- Coefficient de saturation de la Transferrine ++ : ↑↑ > 45 %
- Fer sérique :↑, Ferritine : ↑↑
- **Biologie moléculaire recherche de la mutation C282Y homozygote**

CLINIQUE DE L'HEMOCHROMATOSE



Clinique :

Troubles endocriniens
Asthénie

Mélanodermie +++

Cardiopathie dilatée

Hépatomégalie, cytolyse, cirrhose
Carcinome hépato-cellulaire

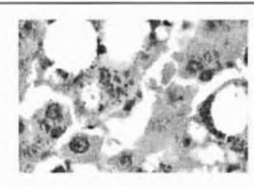
Diabète

Bactériémie

Hypogonadisme

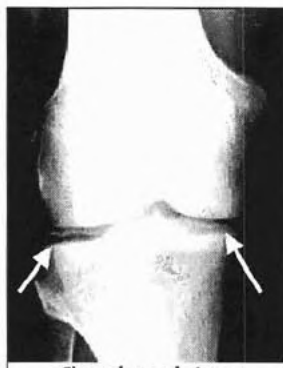
Arthropathie sous-chondrale
Chondrocalcinose articulaire
Ostéoporose inexpliquée

-Diagnostic des complications :



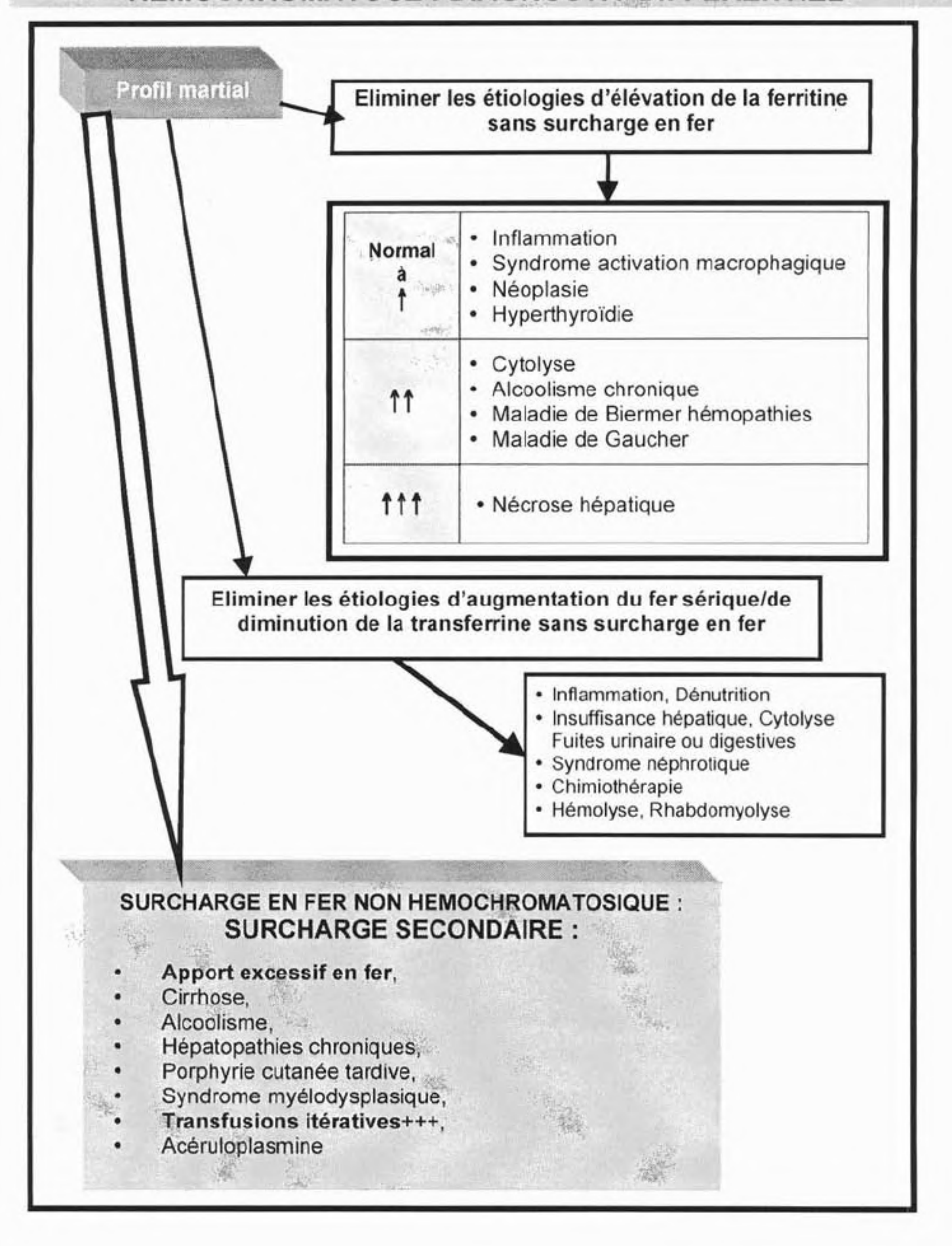
- Bilan hépato-cellulaire,
- Ponction biopsie hépatique,
- Radiographie des principales articulations,
- Glycémie à jeun et post-prandiale,

  Selon la clinique : bilan endocrinien, cardiaque



Chondrocalcinose sur hémochromatose

HEMOCHROMATOSE : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL



HEMOCHROMATOSE : TRAITEMENT

Hémochromatose :

- Eviter alcool
- Saignées avec compensation par sérum physiologique ou boissons
  - Attention à la thrombocytose +++
  - Pour obtenir → une ferritine < 50 µg/L et un CST < 20 %.

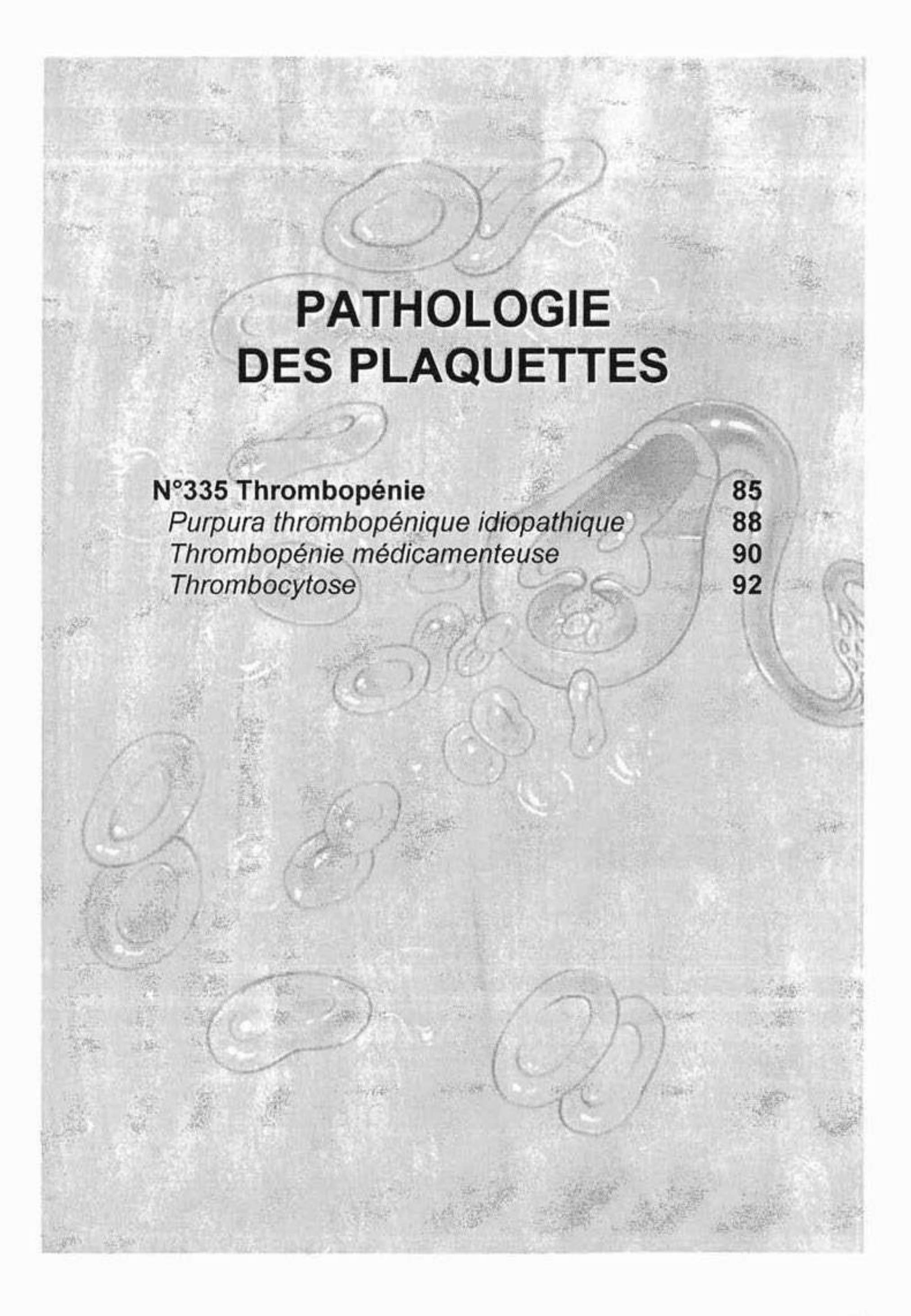
- Dépistage du **carcinome hépato-cellulaire** → échographie hépatique + dosage de αFP / 6 mois en cas de cirrhose ++++
- Surveillance clinique et paraclinique des complications.

- Proposer un dépistage familial avec conseil génétique.

En cas de surcharge secondaire :

- Traitement étiologique si possible +++

- Chélateur du fer : Déféroxamine (Desféral®) IV ou SC
  - Complications : érythème, allergie ++



PATHOLOGIE DES PLAQUETTES

Notes personnelles :

-Définition :

- Plaquettes < 150000/mm^3, mais risque de saignements en dessous de 50000/mm^3 sauf en cas de thrombopathie associée,
- Mégacaryocytes → plaquettes → durée de vie 9 jours,
- Rôle dans l'hémostase PRIMAIRE.

-Symptômes :

- Syndrome hémorragique : purpura (ecchymotique, jamais infiltré), épistaxis, gingivorragies, saignement digestif
- Signes de gravités : Bulles ecchymotiques, purpura extensif, Hémorragies rétiniennes au **fond d'œil** +++

→ Facteurs de risques d'hémorragies intracrâniennes ++++

→ **TDM cérébral**

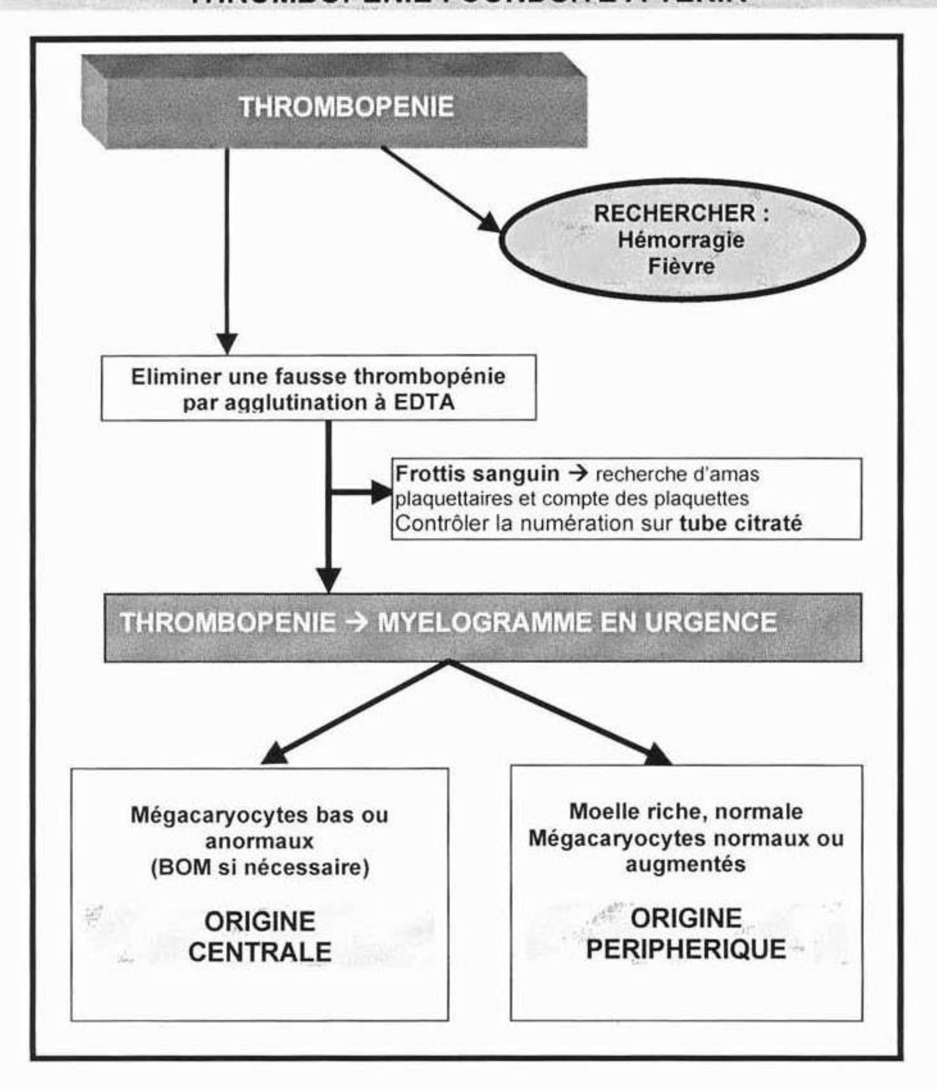
- Plaquettes < 20000/mm^3 → **HOSPITALISATION EN URGENCE** +++



THROMBOPENIE + FIEVRE

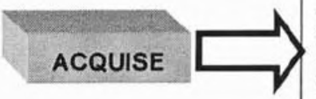
- **Purpura fulminans+++ → 1 g de Cefotaxime® IV EN URGENCE**
- Paludisme
- **Pancytopénie infectée**
- VIH, MNI, VHC, VHB
- Lupus
- Endocardite

THROMBOPENIE : CONDUITE A TENIR



THROMBOPENIE : ETIOLOGIES

ORIGINE CENTRALE DE LA THROMBOPENIE



ACQUISE

- Envahissement médullaire (Leucémies aiguës, myélome multiple, Métastase, LMNH)
- Thrombopoïèse inefficace (Carence B12, B9)
- Syndrome myélodysplasique (cf. p. 133)
- Myélofibrose (cf. p. 43)
- Aplasie médullaire (cf. p. 43)
- Thrombopénie toxique (alcool)

CONSTITUTIONNELLE



- Amégacaryocytose congénitale
- Thrombopénie congénitale à transmission dominante
- Maladie de Fanconi

ORIGINE PERIPHERIQUE DE LA THROMBOPENIE



HYPERDESTRUCTION PLAQUETTAIRE

Immunologique :

- Auto-Anticorps : Leucémie lymphoïde chronique, VIH, SAPL, Purpura thrombopénique idiopathique, lupus, ...
- Allo-Anticorps : fœto-maternelle, post-transfusion
- Immunoallergique : Héparine, digoxine, anti-H2, Benzodiazépines, Thiazidiques

Exsanguino-transfusion

CONSOMMATION PLAQUETTAIRE

- CIVD +++
- Infections (Paludisme, purpura fulminans, virales, bactériennes)
- Micro-angiopathie :
  - Purpura thrombotique et thrombopénique
  - Sd hémolytique et urémique
  - HTA maligne
- CEC, valve désinsérée
- Intoxication Alcoolique Aiguë (thrombopénie isolée régressive en 8/10 jours)

ANOMALIE DE REPARTITION

- Dilution : perfusions / transfusions massives
- Grossesses (3ème trimestre)
- Toute Splénomégalie
- Hémangiomes géants

PTAI (Purpura thrombocytopénique auto-immun) ou PTI (purpura thrombopénique idiopathique)

- Destruction plaquettaire par production d'auto-anticorps anti-plaquettes (dirigés contre GP IIb-IIIa ou Ib-IX) issus d'un clone lymphocytaire B.

-Diagnostic :

Terrain : femme, jeune.

Clinique :

- Syndrome hémorragique (purpura pétéchial avec ecchymoses spontanées, épistaxis, gingivorragies, voire hémorragies viscérales). Pas d'organomégalie.
- Il est chronique si la durée de la thrombopénie est > 6 mois. On retrouve alors une splénomégalie.
- NFS : thrombopénie profonde. Pas d'autre anomalie associée sauf une anémie en cas d'hémorragie importante.
- Myélogramme : moelle riche, mégacaryocytes nombreux, lignées granuleuse et érythrocytaire normales.

-Pour poser le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique :

Il faut éliminer une intoxication alcoolique, une infection évolutive, une prise médicamenteuse, une grossesse, une transfusion récente, une cirrhose.

Examens nécessaires au Diagnostic :

Hémogramme avec frottis	Thrombopénie isolée (élimine un Syndrome d'Evans, sans agglomérats à EDTA,
Sans schizocytes	Elimine une MAT
Myélogramme	Caractère périphérique
TP, TCA, fibrinogène, D-Dimères	Normaux, éliminant une CIVD
Sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, virus des hépatites, CMV	Négatifs
FAN, Complément, Coombs érythrocytaire	Négatifs ou normaux, éliminent les autres causes auto-immunes (LED, Syndrome d'Evans...)
Immunologie	Recherche des anticorps anti-GP II_b-III_a ou GP I_b-IX sur les plaquettes ou dans le plasma On retrouve également d'autres auto-anticorps (anti-phospholipides ++)

PTAI (Purpura thrombocytopénique auto-immun) ou PTI (purpura thrombopénique idiopathique)

-Evolution :

- **Forme aiguë :** 8-15 jours après un épisode infectieux (ORL ou respiratoire le plus souvent). L'apparition du purpura est brutale. La guérison survient entre 15 jours et 2 mois. Les rechutes sont rares.
- **Forme chronique :** lorsque l'évolution dure plus de 6 mois. Elle touche principalement les adultes. La thrombopénie est moins importante qu'au cours d'une forme aiguë.

A part le PTAI de la femme enceinte : cause fréquente de thrombopénie au cours des deux premiers trimestres de la grossesse. Une thrombopénie fœtale peut se voir dans un cas sur deux. (*Attention au risque d'hémorragie intra-cranienne lors de l'accouchement*).

-Traitement :

- Pas de traitement en cas de thrombopénie modérée sans traduction clinique.
- En cas de thrombopénie < 50000 chez l'adulte, < 30000 chez l'enfant ou en cas saignement :
  - → Corticothérapie : 1-2 mg/Kg/j jusqu'à normalisation des plaquettes puis décroissance progressive
  - → Immunoglobulines polyvalentes en IVL à fortes doses
- Splénectomie si PTI > 6 mois chez l'adulte, > 12 mois chez l'enfant
  - → Après étude de la durée de vie plaquettaire (épreuve isotopique) et mesures prophylactiques (vaccinations, Oracilline® au long cours)
- En cas d'échec : Danazol®, méthotrexate, Dapsone (Disulone®), …

Indications :

- **Enfant :** Immunoglobulines IV en première intention et en cas d'échec : corticothérapie à fortes doses.
- **Adulte :** corticothérapie en première intention avec bolus pour les formes sévères.
- **Femme enceinte :** immunoglobulines IV. Attention à l'accouchement par voie basse en cas de thrombopénie. *La ponction de cordon pour évaluer la numération plaquettaite du fœtus n'est pas recommandée en raison du risque d'hématome et de mort fœtale par asphyxie.*
- **Hémorragie + thrombopénie :** immunoglobuline IV + corticothérapie voire transfusion plaquettaire pour avoir des plaquettes > 30000.

THROMBOPENIE MEDICAMENTEUSE

- **Digoxine, quinine, benzodiazépines, Anti-H2, quinolones... :**

Formation d'anticorps reconnaissant un Antigène plaquettaire particulier,

Thrombopénie dans les 6-12 jours et souvent très profonde → risque hémorragique ++.

Elle se corrige avec l'arrêt du médicament.

L'anticorps peut être retrouvé en présence du médicament.

- **Héparine :**

Surtout les HNF, avec formation d'un anticorps anti-facteur 4 plaquettaire.

Avant le 5ème jour : modérée et régressant spontanément.

Après le 5ème jour : souvent majeure avec risque hémorragique et de thromboses artérielle ou veineuse par activation plaquettaire avant leur destruction. On met en évidence l'anticorps anti-PF4 et l'agrégation plaquettaire en présence de l'héparine et du plasma.

Prise en charge :

→ Arrêt de l'héparine, relais par Orgaran® ou Refludan® si une anticoagulation est toujours nécessaire.
→ Relais par AVK rapide.
→ Education du patient.
→ Prévenir la pharmacovigilance.

PRISE EN CHARGE D'UNE THROMBOPENIE

Hospitalisation en urgence si :

- Syndrome hémorragique interne,
- Bulles hémorragiques buccales,
- Hémorragies au fond d'œil,
- Symptômes neurologiques dont céphalées.

Transfusion plaquettaire si :

- Thrombopénie < $20000/mm^3$ avec signes hémorragiques digestifs ou cérébraux.

Ajouter une perfusion d'Exacyl® (*acide tranexamique)*.

Dans tous les cas :

Mesures hygiéno-diététiques :

- Proscrire les gestes invasifs : Intra-musculaires
- Proscrire Aspirine, AVK, Antiagrégants, sport...

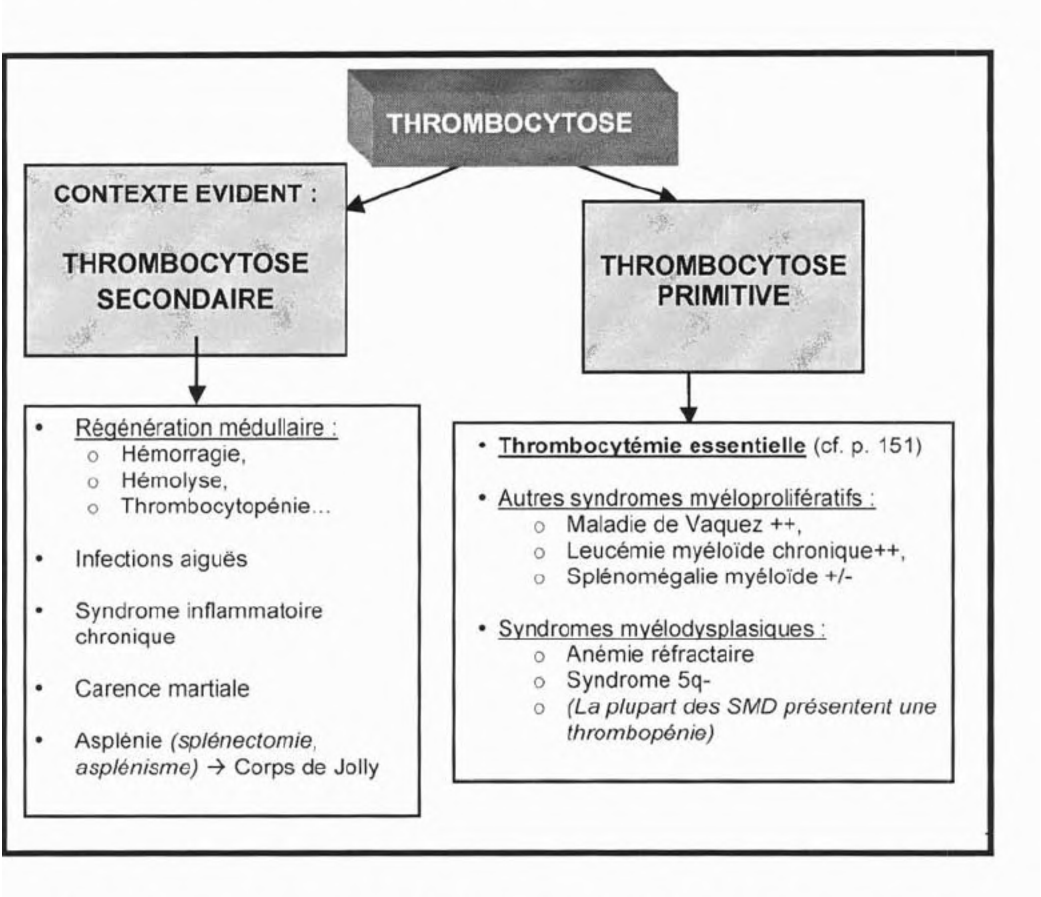
Traitement symptomatique :

- Méchages,
- Tamponnement,
- Compressions locales...

Traitement étiologique +++

THROMBOCYTOSE

-Définition : plaquettes > $400000*10^6$/L



Attention au **risque thrombogène** qui devient majeur en cas de thrombocytose > 1000000. Il faut prescire de **l'aspirine** à doses anti-aggrégantes voire de l'hydroxyurée.

PATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Notes personnelles :

N°339-TROUBLE DE L'HEMOSTASE ET DE LA COAGULATION

-Clinique :

- Interrogatoire → prise médicamenteuse, ATCD personnel et familiaux
- Hémorragies muqueuses, purpura → **trouble de l'hémostase primaire**
- Hématomes profonds, hémarthrose → **trouble de la coagulation**

HEMOSTASE PRIMAIRE

-Rappel physiologique :

1. Lésion de l'endothélium → Facteur de Willebrand (**vWF**) exposé à la circulation.
2. Les plaquettes se fixent sur le **vWF** avec le **GP Ib-IX-V** (complexe transmembranaire)
3. Les plaquettes sont activées, expriment le **GP IIb-IIIa** à leur surface
4. Fixation du fibrinogène sur le **GP IIb-IIIa** → agrégation d'autres plaquettes
5. Production de thromboxane A2 **TXA2** → agrégation plaquettaire irréversible
6. Clou plaquettaire qui sera consolidé par un caillot de fibrine

Elle est explorée par le TEMPS DE SAIGNEMENT :

- Examen peu sensible, peu reproductible, soumis à de très nombreuses causes d'erreurs.
- Il devrait toujours être pratiqué par la méthode de IVY, à l'avant-bras : temps normal < 10 mn.
- Il n'est pas ou peu prédictif du risque hémorragique spontané ou provoqué.
- Ce n'est pas un examen de première intention. Il faut le réserver à l'exploration d'un syndrome hémorragique non expliqué par une anomalie de la coagulation (TP et T C A normaux) ou une thrombocytopénie. Un allongement du TS oriente alors vers une anomalie de l'hémostase primaire dont la caractérisation nécessite des examens spéciaux.

EXPLORATION DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE



- Le temps de saignement (méthode Ivy : normale < 10 minutes)
- Numération plaquettaire.

ALLONGEMENT DU TEMPS DE SAIGNEMENT

↓

Numération plaquettaire
Frottis,
Volume moyen (8-9 μ^3)

← **THROMBOPENIE** → cf. p. 85

→ **THROMBOCYTEMIE** →
- **Thrombocytémie essentielle p. 151**
- **Thrombocytémie réactionnelle p. 92**

↓

Plaquettes Normales

↓

Dosage vWF, fibrinogène, TCA

→ **Maladie de Willebrand**

→ **Afibrinogénémie congénitale**

→ Normaux : **THROMBOPATHIES**

THROMBOPATHIES

Acquises :

- Insuffisance rénale chronique,
- Syndrome néphrotique,
- Syndrome myélodysplasique,
- Syndromes myéloprolifératifs,
- Hémopathies,
- Cirrhose,
- Dysglobulinémie : maladie de Waldenström,
- Médicaments : AINS, Aspirine, Ticlid®, Plavix®, Céphalosporine...
- Anémie profonde, polyglobulies → trouble de la réactivité plaquettaire

Constitutionnelles :

ORIGINE		NOM	EXEMPLE D'UTILISATION
Phospholipides Mb		Syndrome de Scott	
Glycoprotéine Mb	Déficit en GP IIb-IIIa	Thrombasthénie de Glanzmann	Réopro®
	Déficit en GP Ib-V-IX	Maladie de Bernard-Soulier	
Récepteurs	Déficit en Récepteur à l'ADP		Ticlopidine, Clopidogrel
	Déficit en Récepteur du TXA2		
Métaboliques	Déficit en cyclo-oxygénase		Aspirine, AINS

MALADIE DE WILLEBRAND

Elle correspond à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de Willebrand

-**Facteur de Willebrand (vWF) :**

- Synthétisé par l'endothélium vasculaire ou les mégacaryocytes,
- Il permet la fixation des plaquettes par le GP Ib,
- Il transporte et stabilise le facteur VIII.

-**Clinique :**

Forme sévère → Syndrome hémorragique spontané précoce (muqueuses, ecchymoses, gastro-intestinales, ... *les hémorragies profondes ou intramusculaires sont rares.*

Forme modérée +++ → Découverte sur bilan systématique.

-**Exploration :**

- Temps de saignement : allongé
- Dosage du facteur VIII
- Dosage quantitatif du vWF Ag : (facteur de Willebrand antigène).
- Dosage qualitatif du vWF (vWF-Rco : activité cofacteur de la ristocétine (la ristocétine est un réactif qui induit l'interaction du facteur avec les plaquettes)).
- Transmission autosomique +++ → exploration familiale
    - Types 1 et 2 : autosomique dominant
    - Type 3 : autosomique récessif

-**6 types de maladies de Willebrand :**

Type	VWF-Ag	VWF-Rco	F VIIIc	Plaquettes
I	Diminué	Diminué	Diminué	Normal
II_a	Diminué	Très diminué	Diminué	Normal
II_b	+/- Diminué	Très diminué	Diminué	Diminué
II_M	Normal	Diminué	Diminué	Normal
II_N	Diminué/normal	Normal	Diminué	Normal
III	Nul	Nul	Très diminué	Normal

Le type I est le plus fréquent : 70-80 %

MALADIE DE WILLEBRAND

-Mécanismes des formes de maladie de Willebrand :

Type 1 : → Déficit quantitatif du facteur vW et du VIII

Type 2 : → Déficits qualitatifs du facteur de Willebrand : (fixation aux plaquettes (2a, 2m), fixation au facteur VIII (2n), ...

Type 3 : → Déficit sévère ou complet du facteur de Willebrand et déficit modérément sévère du facteur VIII

-Traitement :

DDAVP desmopressine (Minirin®) : augmente le VIII, vWF.

Effets indésirables :

- *Tachycardie, céphalées, flush facial*
- *Hyponatrémie par rétention d'eau est rare*

Perfusions de PFC (contenant du vWF et du facteur VIII)

Perfusions de Facteurs VIII (comme pour les hémophiles A) qui contiennent également du facteur vWF : Alphanate® ou Humane-P®.

Effets indésirables :

- *Allo-immunisation contre le facteur VIII (surtout les types 3)*

-Indications :

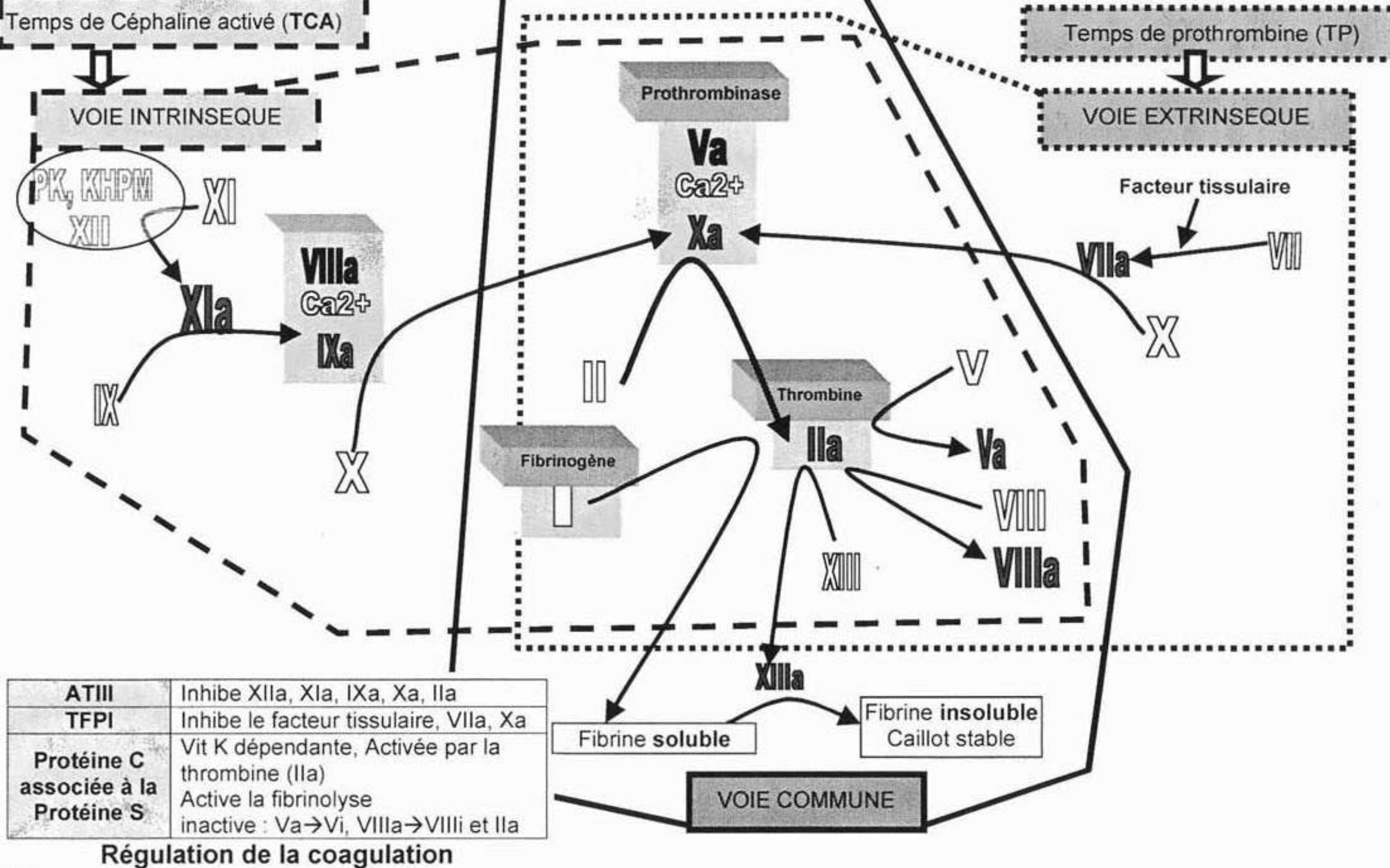
Type 1 : → Desmopressine +++

Type 2 : → Concentrés de facteurs de Willebrand et de VIII

Type 3 : → Concentrés de facteurs de Willebrand et de VIII

Type 3 avec allo-anticorps : → Facteur VIII recombiné

COAGULATION



ATIII	Inhibe XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa
TFPI	Inhibe le facteur tissulaire, VIIa, Xa
Protéine C associée à la Protéine S	Vit K dépendante, Activée par la thrombine (IIa) Active la fibrinolyse inactive : Va→Vi, VIIIa→VIIIi et IIa

Régulation de la coagulation

Facteurs de la coagulation

- Synthétisés par le foie, valeur normale : 60-100 %

N°	Nom	Vitamine K	Exploration	Pathologie	Conséquence d'un déficit
I	Fibrinogène		TP, TCA, TT	Afibrinogénie	Hémorragie selon le déficit
II	Prothrombine	Dépendant	TP, TCA	Carence en Vit. K, affections hépatiques	Hémorragie selon le déficit
III	Thromboplasmine tissulaire				
IV	Ions Calciums				
V	Proaccélérine		TP, TCA	Déficit héréditaire	Hémorragie ou thrombose selon le déficit
VII	Proconvertine	Dépendant	**TP**	Carence en vit. K, affections hépatiques, déficit héréditaire *Le TP est le seul modifié en cas de ttt par AVK car la demi-vie du VII est très brève.*	Hémorragie selon le déficit
VIII	Anti-hémophilique A		**TCA**	Hémophilie A	Hémorragie selon le déficit
IX	Anti-hémophilique B	Dépendant	**TCA**	Hémophilie B	Hémorragie selon le déficit
X	Stuart	Dépendant	TP, TCA	Carence en vit. K, affections hépatiques, déficit héréditaire	Hémorragie selon le déficit
XI	Rosenthal		**TCA**	Déficit héréditaire très rare	Hémorragie selon le déficit
XII	Hageman		**TCA**	Déficit héréditaire fréquent (2 %)	Pas de risque hémorragique
XIII	Stabilisant de fibrine		Dosages enzymatiques	Déficit héréditaire	Hémorragie selon le déficit

- Un déficit en facteur XII, prékallikréine ou kininogène de haut poids moléculaire n'entraîne pas de syndrome hémorragique.

Exploration de la coagulation

TEST	EXPLORATION
Temps de Quick (sec.) **TQ**	Voie extrinsèque **: VII**, X, V, II, I
Taux de prothrombine (%) **TP**	Rapport TQ avec la normale Voie extrinsèque **: VII**, X, V, II, I
Temps de céphalée activée (sec.) **TCA**	Voie intrinsèque : XII, XI, X, **IX**, **VIII**, V, II, I
Temps de Thrombine (sec.) **TT**	Fibrino-formation sauf le XIII
Temps de reptilase **TR**	Equivalent au TT mais insensible à l'héparine

Test (M+T)
Mélange du sérum du malade et du serum témoin

Déficit d'un facteur	Anticoagulant circulant (ACC)
Temps malade ↑	Temps malade ↑
Temps témoin Nl	Temps témoin Nl
Temps malade+témoin : Nl	Temps malade+témoin ↑
Le plasma témoin apporte le facteur déficitaire	L'anticorps circulant allonge le temps du témoin

Troubles des tests de la coagulation

ALLONGEMENT ISOLE TCA (TQ, TT NORMAUX)

Présence d'héparine ? → **OUI**

→ **NON** → **Faire TCA avec (M+T)**

Correction par le témoin :

Déficit en (selon les dosages) :

- VIII
- IX
- XI, XII
- PK, KHPM

Pas de correction par le témoin :

- ACC anti : VIII, IX, XI, XII
- Syndrome des anti-phospho-lipides

ALLONGEMENT ISOLE DU TQ = BAISSE DU TP

Dosage I, II, V, VII, X

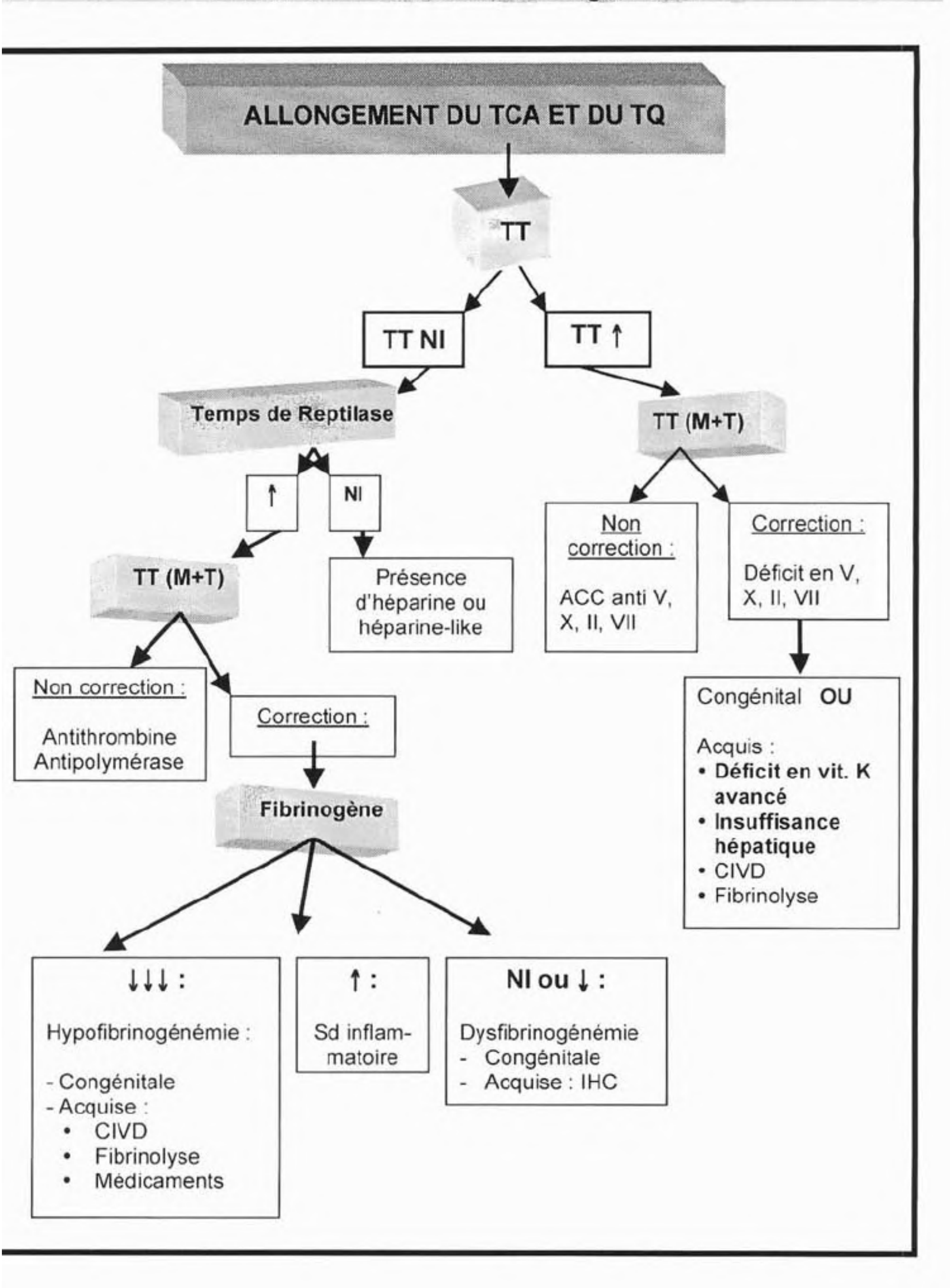
- **Tous diminués** → **Insuffisance hépatique**
- **Tous diminués sauf le V et le I** → **Ttt par AVK**, **Hypovitaminose K**
- **Baisse isolée du VII** → **Déficit en VII ?** → **Faire TQ avec (M+T)**

Correction par le témoin :

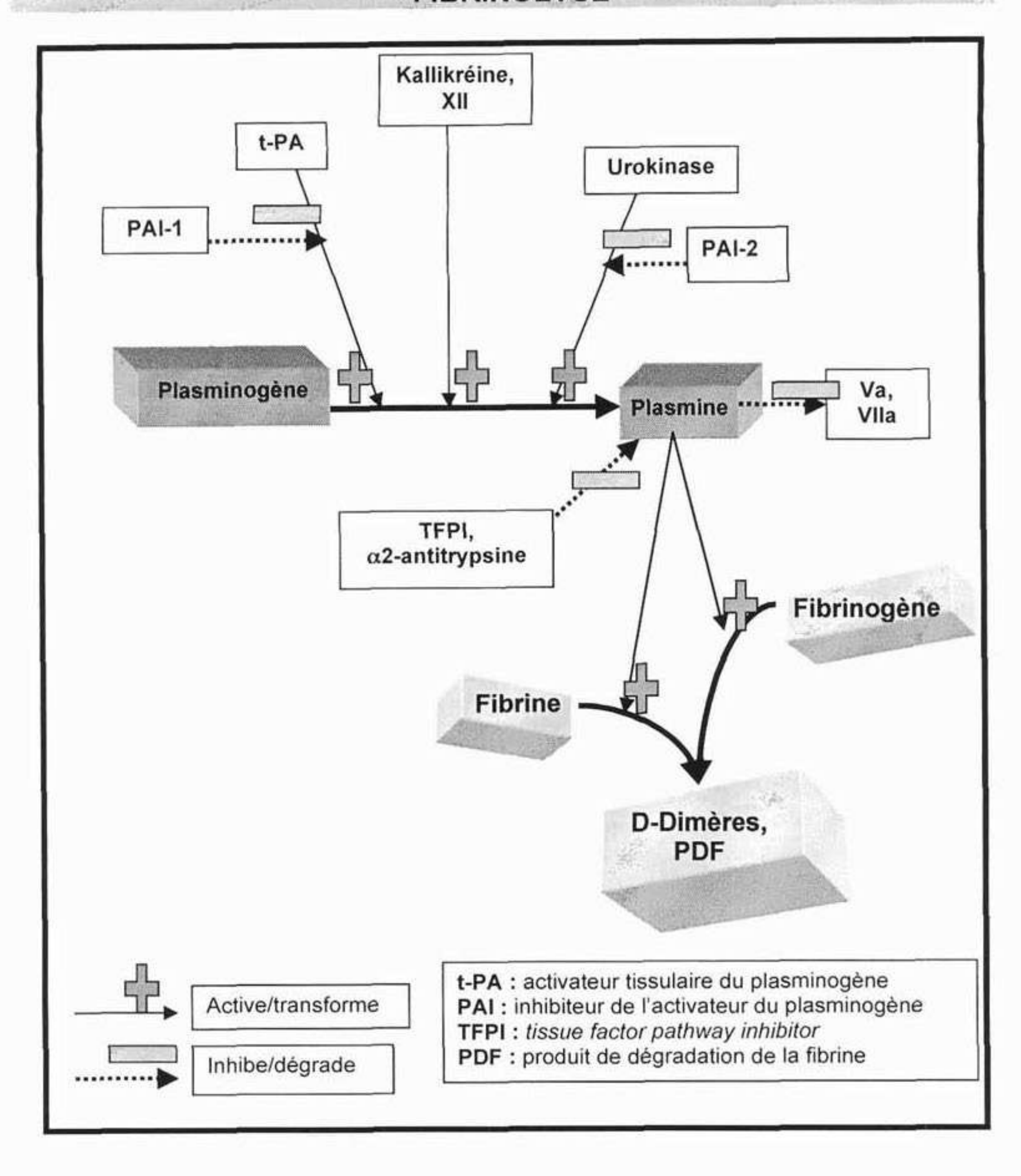
- Déficit en VII

Pas de correction par le témoin :

Anticorps circulant anti-VII


ALLONGEMENT DU TCA ET DU TQ
TT
TT Nl
TT ↑
Temps de Reptilase
TT (M+T)
↑
Nl
TT (M+T)
Présence d'héparine ou héparine-like
Non correction : ACC anti V, X, II, VII
Correction : Déficit en V, X, II, VII
Non correction : Antithrombine Antipolymérase
Correction :
Congénital OU
Acquis :
• Déficit en vit. K avancé
• Insuffisance hépatique
• CIVD
• Fibrinolyse
Fibrinogène
↓↓↓ :
Hypofibrinogénémie :
- Congénitale
- Acquise :
• CIVD
• Fibrinolyse
• Médicaments
↑ :
Sd inflammatoire
Nl ou ↓ :
Dysfibrinogénémie
- Congénitale
- Acquise : IHC

FIBRINOLYSE



HEMOPHILIE

Défaillance du système intrinsèque de la coagulation par déficit en :

- **Facteur VIII → Hémophilie A**
- **Facteur IX → Hémophilie B**

L'hémophilie A est cinq fois plus fréquente que l'hémophilie B.

-Clinique :

- Sexe **masculin**
- Recherche d'ATCD familiaux (arbre généalogique) : accidents hémorragiques chez les sujets de sexe masculin du côté maternel.
- Caractère évocateur des hémorragies :
  - Période néonatale : céphalématome ou bosse sérosanguine, Hémorragies intracrâniennes, Ecchymoses, hématomes multiples
  - Type hémorragie : hémarthrose
  - Hémorragie provoquée par un traumatisme mineur.

-Biologie :

Hémostase primaire :

- TS : normal ; plaquettes : normales

Coagulation :

- TP : normal, fibrinogène : normal, temps de thrombine : normal
- **TCA ALLONGE avec TP normal +++**
- Dosage du TCA sur un mélange plasma malade + témoin → Correction
- TCA normalisé : permet d'éliminer un anticoagulant circulant
- Dosage F VIII et F IX → pour déterminer le type et l'intensité du déficit
- Dosage VWF Ag (Facteur Willebrand) → normal : pour éliminer le diagnostic différentiel de maladie de Willebrand.

Dosages des facteurs :

- < 1 % → hémophilie sévère
- 1-5 % → hémophilie modérée
- 5-40 % → hémophilie mineure

HEMOPHILIE : GENETIQUE

-Génétique :

Transmission **récessive liée à l'X** → Touche les Hommes.

- Hémophilie A : Inversion de l'intron 22 du gène F VIII dans 45 % des cas, sinon délétion ou mutation ponctuelle.
- Hémophilie B : plus de 1000 mutations décrites.

En dehors des cas de néo-mutations -toujours possibles- ces enfants naissent le plus souvent d'un homme normal (XY) avec une femme conductrice (Xh X).

	X féminin	Xh féminin
X masculin	XX fille saine	XXh fille conductrice
Y masculin	XY garçon sain	YXh garçon malade

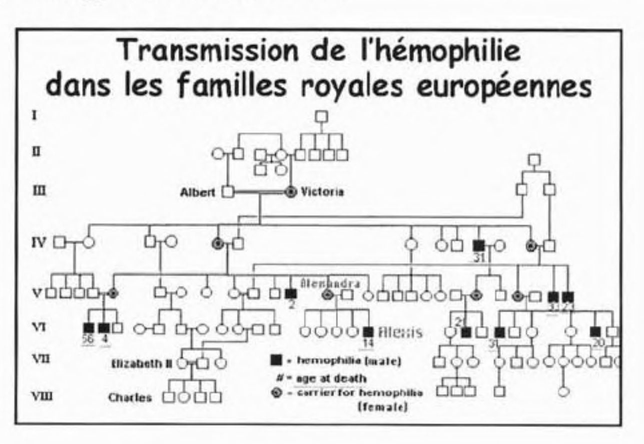
- 25 % de femmes conductrices
- 25 % de femmes normales
- 25 % de garçons hémophiles
- 25 % de garçons normaux

Dans les 3/4 des cas, on retrouve des antécédents familiaux.

Il existe deux types de conductrices :

Les conductrices obligatoires : les filles d'un hémophile, les sœurs d'hémophiles qui ont un fils hémophile, les mères des deux ou plus de deux enfants hémophiles patents

Les conductrices possibles : les filles d'une conductrice obligatoire ou les sœurs d'un hémophile". Le risque génétique entre les deux est différent.



Dépistage de l'hémophilie :

- Après consultation de génétique, accord écrit.
- Rapport entre le facteur VIII et le dosage du Willebrand.
- Recherche de la mutation si elle est connue.
- Pour les conductrices et en cas de forme sévère, on peut proposer au fœtus : détermination du sexe puis de recherche de mutation chez les garcons.

HEMOPHILIE : COMPLICATIONS et TRAITEMENT

Complication du syndrome hémorragique :

- Répétition des hémarthroses : arthropathie hémophilique.
- Hématomes profonds rétro-péritonéaux touchant le psoas provoquant des rétractions musculaire source d'attitude vicieuse, des compressions nerveuses ou vasculaires.
- Hématomes de localisation dangereuse : plancher buccal avec risque d'asphyxie, rétro-orbitaire avec risque de cécité, cérébro-méningées.



Hémorragie spontanée



Arthropathie hémophilique

Complication du traitement transfusionnel substitutif :

- Apparition d'un **anticoagulant circulant** (à suspecter devant l'inefficacité inhabituelle du traitement substitutif), qui entraîne un allongement du TCA malgré le mélange du plasma du malade avec un plasma témoin → **à rechercher fréquemment ++++**
- Idem à toute transfusion (cf. chapitre transfusion) notamment complications infectieuses.

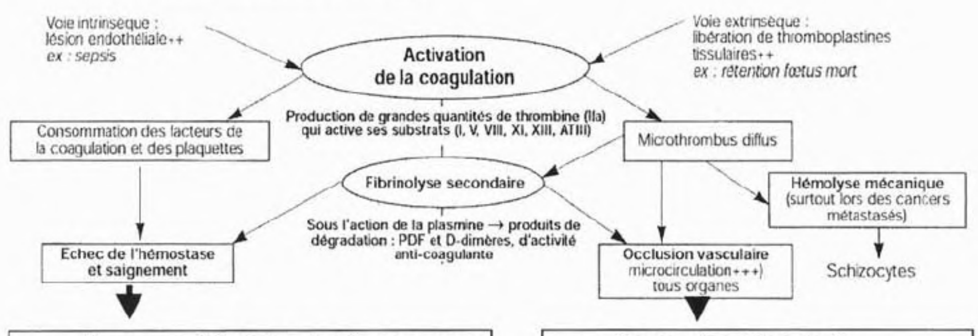
-Principes du traitement :

- Prise en charge globale, multidisciplinaire, port d'un carnet, éducation du patient ++
- Traitement des hémorragies :
  - Substitution par facteurs antihémophiliques en fonction de la gravité de l'hémorragie, du taux de facteur voulu et du poids du malade.
  - Traitement local : le plus conservateur possible (compression +++).

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

Résulte d'une activation anormale de la coagulation et du contact entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa.

-Physiopathologie et clinique :



- Purpura pétéchial cutanéo-muqueux
- Ecchymoses extensives en cartes de géographie
- Hématomes
- Epistaxis, métrorragies, hématurie
- Saignements en nappe au point de ponction

- Neuro : troubles de la conscience, coma
- Nécrose cutanée des extrémités ± gangrène, acrocyanose
- IRA oligo-anurique
- Détresse respiratoire aiguë

- **Thrombopénie**
- TCA ↑, TQ ↑, TP ↓, TT ↑
- **Fibrinogène** < 1 g/L.
- **Facteurs V, II,** VIII, X, XIII et XII : ↓↓
- Facteurs VII, IX, XI : stables
- ATIII, pti C, pti S : ↓↓
- D-Dimères : +++
- Hémolyse possible : schizocytes +, haptoglobine ↓

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE

CIVD : ETIOLOGIES

CIVD Aiguës :

- **Infectieux :** choc infectieux, septicémie, purpura fulminans, accès pernicieux palustre, morsure de serpent
- **Chirurgie** : Traumatisme, brûlure ou rhabdomyolyse étendues, Pancréatite aiguë
- Circulation extra-corporelle
- Embolie graisseuse
- Cancer métastasé
- **Hémopathie maligne** : surtout LA promyélocytaire (LAM 3)
- Insuffisance hépatique aiguë
- Etat de choc
- **Transfusion :** incompatibilité ABO, allo-immunisation, transfusion massive.
- **Coagulopathie obstétricale** : embolie amniotique, hématome rétro-placentaire
- **Coagulopathie pédiatrique :** syndrome hémolytique et urémique, hémangiome géants

CIVD chroniques :

- **Médecine :** cancers, vascularite, cirrhose, SDRA
- **Chirurgie :** transplantation, anévrisme aortique, tumeurs vasculaires
- **Obstétrique** : HELLP syndrome, rétention d'œuf mort, Avortement septique, Eclampsie
- **Transfusion :** surfaces artificielles

-Diagnostic différentiel : La Fibrinolyse aiguë primitive

	CIVD	Fibrinolyse Primitive
Plaquettes	Diminué	Normales
Fibrinogène	Diminué	Très diminué et rapidement
TP	Diminué	Diminué
TCA	Elevé	Elevé
Temps de thrombine	Elevé	Elevé
Facteurs V et VIII	Diminués	Diminués
AT III	Diminué	Normal
Complexes solubles	Présents	Absents
D-Dimères	Elevés	Normaux
PDF	Elevé	Très élevé
Temps de lyse des euglobulines	Normal ou raccourci	Raccourci

THROMBOSES A REPETITION

-Facteurs de risques cliniques :

- Age > 40 ans
- Intervention chirurgicale (orthopédie, gynécologie, cancérologie +++)
- Traumatismes, brûlures
- Immobilisation (alitement, plâtre, trajet en avion, ...)
- Tumeurs malignes
- Antécédents de thrombo-embolies
- Varices
- Obésité, diabète
- Parésies et paralysies des extrémités inférieures
- Contraception hormonale (œstrogènes, diminution de l'ATIII)
- Grossesses, post-partum
- Insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique

-Troubles congénitaux ou acquis de l'hémostase qui majorent la propension aux thromboses :

Déficit en Anti-thrombine III	Transmission autosomique dominante, l'état hétérozygote est le plus fréquent (1/2000 personnes).
Déficit en Protéine C	Transmission autosomique dominante, le dosage de la protéine C doit être fait à distance d'un traitement par AVK.
Résistance à la protéine C activée = Mutation du facteur V Leiden	La protéine C ne peut plus inactiver le facteur V *3 % de la pop est hétérozygote (risque * 7)* *Elle explique 25 % des thromboses récidivantes.*
Mutation du gène de la prothrombine	
Déficit en fibrinogène, en plasminogène, en t-PA, PAI-1	Déficit de la lyse du caillot.
Syndrome des Antiphospholipides	Thromboses veineuses et artérielles, TCA et TQ allongés sans correction par plasma témoin, facteurs de la coagulation normaux.
Cancers, PTT, HPN, hyperviscosité Syndromes myéloprolifératifs	HPN : 30 % des Budd-Chiari sont secondaires à une hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Notes personnelles :

ONCOHEMATOLOGIE

N°163-LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

Terrain : Adulte, > 60 ans, 2 fois plus d'hommes que de femmes.
1ère leucémie dans les pays occidentaux.

Symptômes :

- **Asymptomatique** +++ → découverte sur NFS systématique
- Syndrome tumoral : adénopathies +++ (multiples, bilatérales, symétriques, indolores), splénomégalie ++, hépatomégalie (rare et de mauvais pronostic)
- Bon état général
- Parfois insuffisance médullaire : pâleur, infections, saignements, ...

Diagnostic positif :

- NFS : hyperlymphocytose > 4000/mm^3, durable (> 3 mois)
  Parfois anémie, thrombopénie, granulopénie (stade avancé)
- Frottis : lymphocytes normaux, matures, de petite taille
- Immunophénotypage sur frottis : indispensable au diagnostic
  - Lymphocytes B → présence de CD_{19}, CD_{20}, CD_{24}, HLA classe II
  - Marqueurs inhabituels pour des :
    - **CD_{23}** : marqueur d'activation, les formes sans CD_{23} sont de mauvais pronostic
    - **CD_5** : marqeur T, marqueur de stimulation des L_B
  - Lymphocytes monoclonaux → Un seul type de chaînes légères d'Ig (κ ou λ et d'une chaîne loudre le plus souvent μ
  - Faible densité d'immunoglobuline de membrane (10 % par rapport à un LB normal)
  - Absence des marqueurs FMC7 et CD_{79b}
- Caryotype systématique : Il retrouve des anomalies dans 80 % des cas :
  - Délétion 13q14, délétion 11q23, trisomie 12q13, délétion 6q21
- EPP :
  - Hypogammaglobuliémie < 7 g/dL chez 60 % des patients qui favorise les infections. Elle est secondaire à un dysfonctionnement des cellules B non clonales résiduelles.
  - 10 % de pic monoclonal en gamma : généralement de type IgM, produit par des cellules B résiduelles non leucémiques.
- Test de Coombs en cas d'anémie hémolytique : présence d'anticorps chauds (IgG + Complément) 2/3 des cas ; Ac froids (IgM) 1/3 des cas.
- Myélogramme et BOM non indispensables pour le diagnostic : s'ils sont réalisés → moelle normo ou hypercellulaire, avec une infiltration lymphocytaire composée des mêmes lymphocytes que dans le sang. La BOM met en évidence une disparition des adipocytes.
- Biopsie ganglionnaire : non indispensable sauf si doute, elle retrouve un ganglion envahi de façon diffuse par les cellules lymphoïdes identiques à celles du sang.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE : COMPLICATIONS

Une grande proportion des patients reste stable pendant des années.

La LLC va progresser et donner des localisations digestives, pleurales, cutanées, osseuses, ... qui sont le plus souvent asymptomatiques.

Les complications les plus fréquentes sont :

- **INSUFFISANCE MEDULLAIRE** → infections, hémorragies, anémie
- **Auto-immunité :** anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune, érythroblastopénie auto-immune, purpura, cryoglobulinémie
- **Syndrome de Richter :** complique 5 à 10 % des LLC.
  - Gros ganglions, AEG, fièvre
  - → Biopsie ganglionnaire → lymphome diffus à grandes cellules ayant les mêmes marqueurs de surface que les lymphocytes sanguins.
  - La réponse thérapeutique est faible → Décès rapide
- **IATROGENES**
- **Autres cancers :** (incidence de 6 à 15 %) baso-cellulaire, pulmonaire, rein, côlon.
- **Décès**

Anémie et LLC

- Insuffisance médullaire
- Anémie hémolytique auto-immune
- Iatrogénicité
- Splénomégalie et dilution
- Erythroblastopénie auto-immune

Immunodépression et LLC

- **Baisse de l'immunité cellulaire** (qualitative ou quantitative) → infections à CMV, pneumocystose, cryptococcose
- **Neutropénie** par insuffisance médullaire ou iatrogénie
- **Baisse de l'immunité humorale** → infections à pneumocoque, germes encapsulés

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE : DIAG DIFFERENTIELS

Hyperlymphocytose



Réactionnelle :

Elle est **polyclonale**

- Syndrome mononucléosique
- Viroses (CMV, ...)
- Brucellose
- Toxoplasmose
- Coqueluche
- Maladie de Carl-Smith

Lymphocytose B :

La prolifération est **monoclonale**

- Lymphoblastique
- Folliculaire à présentation leucémique
- Splénique à lymphocytes villeux
- Cellules du manteau
- Leucémie prolymphocytaire
- Maladie de Waldenström

__Notes personnelles:__

CLASSIFICATION DE BINET PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

STADE	Hémoglobine	Plaquettes	Ganglions	MEDIANE DE SURVIE
A	> 10 g/dL	> 100000	< 3 territoires	12 ans
B	> 10 g/dL	> 100000	> = 3 territoires	5 ans
C	< 10 g/dL OU < 100000			2 ans

- Aires ganglionnaires qui comptent → **C**ervicale – **A**xillaire – hé**P**atomégalie – **R**ate - **I**nguinale (**CAPRI**)

CLASSIFICATION RAI

Stade	Clinique / Biologique	Survie
0	**Lymphocytose sanguine isolée**	> 15 ans
1	**Lymphocytose sanguine et adénopathies**	9 ans
2	**Lymphocytose sanguine et splénomégalie** +/-adénopathies	5 ans
3	**Lymphocytose sanguine et Hb < 11 g/dL** +/- SMG +/- adénopathies	2 ans
4	**Lymphocytose sanguine et plaquettes < 100000/mm³** +/- SMG, +/- adénopathies, +/- Hb < 11 g/dL	2 ans

PRISE EN CHARGE D'UNE LLC

Stade selon Binet	Traitement
Stade A	Abstention surveillance biannuelle clinique et biologique Sauf si leucocytes > 40000/mm^3 → Chlorambucil
Stade B	Chloraminophène®-Chlorambucil (1 à 3 gel/j pendant 6 mois) ou (6 gel/j pendant 4 semaines puis 6 gel/j 10 jours/mois pour 5 cures)
Stade C	Polychimiothérapie CHOP-LLC (1 cure par mois pendant 4 à 6 mois) ou Fludarabine

CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone

En cas d'échec : Fludarabine (Fludara®) (25 mg/m^2/j 5 jours par mois pendant 6 mois).

Chez les sujets jeunes (< 50 ans), avec un donneur HLA compatible et une LLC évolutive : intensification par allogreffe de moelle → **seul traitement curateur.** *40 % de survie à 5 ans sans rechute.*

Prévention des complications :

- Prévention du syndrome de lyse → hydratation, Urycozyme®
- Prévention des infections (hygiène buccale, soins ORL, dentaires, vaccination → sauf vaccins vivants inactivés +++)
- Transfusions éventuelles selon la tolérance clinique
- Dépistage des cancers cutanés ++++

Traitement des complications :

- Infections : antibiothérapie, immuglobulines polyvalentes.
- Erythroblastopénie : Endoxan® (cyclophosphamide), immunoglobulines.
- Anémie auto-immune : corticothérapie avec Bactrim® contre la pneumocystose et de l'acide folinique.
- Splénectomie : si AHAI ou thrombopénies auto-immunes résistantes au traitement ou manifestations d'hypersplénisme.

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT DE LA LLC

Communes :

- Hématologique : insuffisance médullaire, anémie, agranulocytose
- Digestives : **vomissements** +++, diarrhées, ...
- Alopécie,
- ORL : mucite ++
- Hypersensibilité
- Psychiatrie (corticoïdes, secondaires à la maladie ...)

Spécifiques :

Cyclophos-phamide	**Adriamycine**	**Vincristine**	**Fludarabine**	**Chlorambucil**
Endoxan®	Adriablastine®	Oncovin®	Fludara®	Chloraminophène®
Alkylant	Agent intercalant	Poison du fuseau	Antimétabolique	Alkylant
Moutarde azotée	Anthracycline	Alcaloïde de la pervenche	Antipurique	Moutarde azotée
Cystite hémorragique, Néoplasies induites : Vessie, Leucémies aigües	Toxicité cardiaque : Aiguë Chronique qui est dose-dépendante	Neuropathies, Complications oculaires, Bronchospasme	Cytopénie, Immunodépression	Azoospermie → (CECOS), Leucémies secondaires

Prévention :

- Anti-émétisant : anti-5-HT3 systématiquement prescrit
- Prescription de perruque, casque réfrigérant
- Bains de bouches
- CECOS si patient jeune

N°162-LEUCEMIES AIGUES

-Définition :

Hémopathies malignes avec une prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques AVEC blocage de leur différentiation : **les BLASTES.**

- Si les blastes proviennent de la lignée myéloïde → LAM
- Si les blastes proviennent de la lignée lymphoïde → LAL

-Circonstances de diagnostic :

Altération de l'état général, sueurs nocturnes, fièvre.

Apparition rapide d'un **syndrome d'insuffisance médullaire :**

- Anémie → dyspnée, asthénie, pâleur, angor...
- Thrombopénie → hémorragies, purpura, épistaxis, gingivorragies.
- Neutropénie → infections, angine ulcéro-nécrotique...

Syndrome tumoral :

- Polyadénopathies, hépatomégalie → LAL
- Splénomégalie → LAL ou LAM
- Atteinte du testicule, système nerveux central → LAL +++
- Atteinte médiastinale +/- syndrome cave sup → LAL T
- Infiltration dermique, nodules cutanés violacés → LAM5, LAL T
- Atteinte méningée → LAM4, LAM5, LAL
- Hypertrophie gingivale → LAM 4, LAM5
- Douleurs osseuses au niveau des épiphyses → LAL de l'enfant

Quelques fois par les **complications.**

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE LEUCEMIE AIGUE

NFS, plaquettes, frottis :

- Anémie souvent importante, normocytaire, normochrome, arégénérative
- Thrombopénie très fréquente
- Hyperleucocytose avec Neutropénie voire pancytopénie
- Blastes circulants +++
- Sur le frottis présence d'un hiatus de maturation, corps d'Auer +++

MYELOGRAMME = INDISPENSABLE

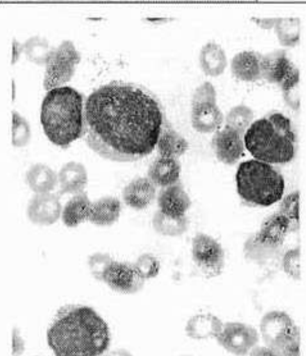
Il est indispensable, même devant la présence de blastes circulants, et doit être effectué avant tout traitement.

- Cytologie :
  Moelle hypercellulaire
  Infiltration médullaire avec > 30 % (classification FAB) ou > 20 % (pour l'OMS) de blastes → Leucémie aiguë
  En cas de LAM → présence de corps d'Auer
  Lignées mégacaryocytaires et érythroblastiques sont réduites
- Cytochimie :
  - Activité myélopéroxydase (MPO +) → spécifique de l'origine myéloïde
  - Activité estérase (EST +) → lignée myéloïde = monocytes + granuleux
  - Avec du fluorure de sodium, les cellules monocytaires ne sont plus positives (test NAF +).
- Caryotype systématique, étude cytogénétique systématiques sur les blastes
- Biologie moléculaire sur ADN sur les blastes
- Immunophénotypage des blastes :

Marqueurs immunologiques	Type de cellules
CD_{34}	Marqueur d'immaturité → **progéniteurs**
HLA DR	Progéniteurs **myéloïdes**
CD_{33} CD_{13}	Lignée **myéloïde**
CD_{14} CD_{16}	Lignée **monocytaire**
Glycophorine A	Lignées **érythrocytaires** et **plaquettaires**
CD_{10}	Lymphocytes **pré B**
CD_{19} CD_{20} CD_{22}	Lymphocytes **B**
CD_2 CD_3 CD_7	Lymphocytes T

LEUCEMIES AIGUES : les examens complémentaires à faire ++++

Examen	Recherche
NFS, Myélogramme	Confirme le diagnostic
Ponction lombaire (après correction de l'hémostase) *Systématique pour les LAL, selon la clinique pour les LAM*	Atteinte méningée si > 5 éléments/mm^3 dans le LCR avec présence de blastes
Radiographie de thorax	Leucostase, foyer infectieux, gros médiastin
Hémostase complète *TP, TCA, D-Dimères, complexes solubles, produits de dégradation de fibrine*	CIVD
Ionogramme, Créatinine, Urée, Acide urique, phosphore, Ca^{2+}	Syndrome de lyse, hyperuricémie Insuffisance Rénale Aiguë Hyperkaliémie (lyse ou IRA) Hypocalcémie (liée à l'hyperphosphorémie)
Bilan hépatique, ECG, Echographie cardiaque,	Bilan pré-thérapeutique
Gr, Rh, RAI, groupage HLA VIH, VHB, VHC,	Bilan prétransfusionnel, Pré-greffe éventuelle
Hémocultures, ECBU, Panoramique dentaire	Bilan infectieux complet
LDH	Reflète la masse tumorale
Lysozyme Urinaire et Sanguin	Pour les LAM 4 et 5
Typage HLA du patient et de la fratrie	Surtout si patient < 55 ans



Frottis sanguin (LA myélomonocytaire)

Anisocytose

Hypochromie

Myéloblastes avec parfois différenciation monocytaire

Absence de plaquettes visibles

EVOLUTION D'UNE LEUCEMIE AIGUE

Complications des leucémies aiguës :

- **Insuffisance médullaire** +++ avec :
  - Hémorragies,
  - Neutropénie fébrile en cas d'infection,
  - Anémie arégénérative
- **CIVD :** surtout la LAM 3
- **Dyspnée** :
  - ⇒ Pneumopathie infectieuse (pneumocoque, aspergillose, ...)
  - ⇒ Anémie
  - ⇒ Leucostase pulmonaire avec infiltration des blastes dans les capillaires (insuffisance respiratoire, hypoxie, coma, trouble de la vigilance) : surtout la LAM 5
- **Troubles de la conscience :** Leucostase cérébrale, atteinte méningée
- **Syndrome de lyse tumorale :** avec insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë
- **Iatrogènes** ++++
- **Rechute**
- **Décès**

Evolution des leucémies aiguës :

Toujours défavorable en l'absence de traitement.

Après traitement d'induction, la **rémission complète** est définie par :

- Disparition des signes cliniques
- Moelle de richesse normale et blastose médullaire < 5 %
- Maturation normale des 3 lignées
- Correction de l'insuffisance médullaire : NFS normale > 1 mois.

Elle est obtenue dans 70 % des LAM et 80 % des LAL chez l'adulte.

MAIS rechutes fréquentes : 20 à 30 % des LAM en rémission complète à 3 ans ++++

LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES

Ou appelées leucémie aiguës myéloïdes

80 % des LA de l'adulte, 20 % des LA de l'enfant.

L'incidence augmente avec l'âge.

LAM secondaires (*10 à 20 % des leucémies aiguës*) :

Facteurs de risques :

- Exposition aux radiations, benzène, solvants
- Radiothérapie ou chimiothérapie
- Evolution d'un syndrome myéloprolifératifs ou d'un syndrome myélodysplasique
- Anomalies génétiques (trisomie 21, Maladie de Fanconi, ...)

Caractéristiques des LAM secondaires :

- Installation plus lente, elles sont plus rares mais plus graves.
- Inclassables. Anomalies cytogénétiques fréquentes.
- Si la translocation t(9 ; 22) est retrouvée → **acutisation d'une LMC.**

Facteurs pronostics des leucémies aiguës myéloblastiques :

- **Age :** le plus important. Les sujets âgés (> 65 ans) et les nouveau-nés ont un pronostic beaucoup plus grave (iatrogénicité, taux de LAM secondaires plus élevé, ...)
- **LAM secondaires :** mauvais pronostic → *Penser à l'indemnisation* ++
- **Type de LAM**
  - **3 et 4 :** pronostic favorable (bonne réponse à la chimiothérapie)
  - **4, 5, 7 ou 0 :** mauvais pronostic
- **Syndrome tumoral**, hyperleucocytose importants : mauvais pronostic.
- **Cytogénétique :**
  - LAM 3 t(15 ;17), LAM 2 t(8 ;21), LAM 4 inv. 16 : bon pronostic.
  - t(9 ;22), t(4 ;11), anomalies des chromosomes 5 et 7, trisomie 8 : mauvais pronostic
- **Durée d'obtention de la rémission complète :** plus elle courte, meilleur est le pronostic.

CLASSIFICATION FAB DES LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES

LAM	Cytochimie	Génétique	Phénotypage	Cytologie	Clinique / Pronostic
M0/ très peu différenciée (3 %)	MPO – EST -	Anomalies complexes, monosomie 5q ou 7q	CD13 CD33 CD34	Pas de corps d'Auer Ni de grain	Diagnostic difficile Pronostic médiocre
M1/ sans différenciation granuleuse	MPO + EST + NAF -	Trisomie 8, monosomie 7, t(9 ;22)	CD13 CD33 CD34	Grainulations azurophiles et corps d'Auer +	Syndrome tumoral rare Insuffisance médullaire++
M2/ avec différenciation granuleuse	MPO + EST + NAF -	t (8 ; 21)	CD13 CD33 CD34 CD11	Grainulations azurophiles + Corps d'Auer +	Splénomégalie, t(8 ; 21) → bon pronostic
M3/ Promyélocytaire (10 %)	MPO + EST + NAF -	t (15 ; 17) ++	CD13 CD33 CD11 CD9	Granulations azurophiles ++ Corps d'Auer en fagots	Pancytopénie majeure avec **CIVD** Bon pronostic avec l'ARTA
M4/ myélomonocytaire	MPO + EST + NAF +	Réarrangement du 11 Inversion du 16 pour les LAM 4 à Eo	CD13 CD33 CD14 CD36	Grains et corps d'Auer +, différenciation monoblastique Granulations éosinophiles des LAM 4 à Eo	Leucostase pulmonaire et cérébrale Augmentation du lysozyme sanguin et urinaire Bon pronostic des LAM4 à éosinophiles (30 % des LAM4)
M5/ monoblastiques	MOP – EST + NAF +	Réarrangement du 11	CD13 CD33 CD14 CD36	Monoblastes et promonocytes présents	Augmentation du lysozyme urinaire et sanguin. Syndrome tumoral fréquent (gencives, cutanée, pleurale, ...) Leucostase fréquente, CIVD (25 % des cas)
M6/ érythroblastes	MOP + EST + NAF -	Anomalies complexes du 5 et/ou du 7	CD13 CD33 CD36 CD 71 GlycophorineA +	Hyperplasie érythroblastique Dysmyélopoïèse, Corps d'Auer et grains +	Surtout chez le sujet âgé Pronostic médiocre
M7/ mégacaryocytaire	MPO – EST –		CD13 CD33 CD34 CD42b CD61	Pas de corps d'Auer ni de grains	Souvent chez le trisomique 21 Mauvais pronostic Myélofibrose fréquente

CLASSIFICATION OMS DES LEUCEMIES AIGUES

Leucémies aiguës myéloblastiques

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
- LAM2 avec t(8 ; 21)
- LAM promyélocytaire t(15 ;17) ou t(11 ;17)
- LAM4 avec éosinophiles et inv16 ou t(16 ;16)

LAM avec dysmyélopoïèse

LAM secondaires chimio-induites : 10-15 % des LAM surtout après traitement par alkylants ou inhibiteurs de la topo-isomérase II.

Autres LAM :
- LAM très peu différenciées (ex MO)
- LAM sans maturation (ex. M1)
- LAM avec maturation (ex. M2)
- LA myélomonocytaire (ex. M4)
- LA monocytaire (ex. M5)
- Erytholeucémie (ex. M6)
- LA mégacaryocytaire (ex. M7)
- LA biphénotypiques : populations myéloïdes et lymphoïdes ou coexpression d'Ag myéloïdes et lymphoïdes sur les cellules

Leucémies aiguës lymphoblastiques

LAL non L3 :
- LAL à précurseurs B :
  - Avec t(9 ;22)
  - Avec t(1 ;19)
  - Avec t(12 ;21)
  - Avec réarrangement 11q23
- Autres LAL à précurseurs B
- LAL à précurseurs T

Leucémie à cellules de Burkitt = L3

Cette nouvelle classification OMS prend donc en compte :
- Les données cytologiques
- Les données cytochimiques
- Les données cytogénétiques ou de biologie moléculaire +++.

LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

Les lymphoblastes sont des précurseurs des lymphocytes B le plus souvent (*Les leucémies de la lignée B représentent 80 à 85 % des LAL de l'enfant)*

C'est le cancer le plus fréquent chez l'enfant.

80 % des leucémies aiguës de l'enfant, 20 % des leucémies aiguës de l'adulte. Incidence : 3/100000.

Particularités cliniques des LAL :

- **Infiltration lymphoïde** avec :
  - Hypertrophie des testicules,
  - Atteinte du système nerveux central (nerfs oculomoteurs, syndrome méningé, HTIC)
- **Douleurs osseuses** inflammatoires au niveau des épiphyses
- **Radiographies :** bandes claires métaphysaires, appositions périostées
- **LAL T :** forte masse médiastinale aux dépends du thymus, localisation cérébro-méningée
- **Leucémie de Burkitt** : Masse tumorale considérable, localisation abdominale et/ou neuro-méningée. lymphoblastes B plus matures, cytoplasme basophile avec des vacuoles, **translocation t(8;14) toujours retrouvée** de même qu'une immunoglobuline monotypiques de surface type IgM. **Elles ne sont pas liées à l'EBV.**

Complications particulières des LAL chez l'enfant :

- **Rechutes :** Rechutes médullaires, Rechutes méningées, Rechutes oculaires, Rechutes testiculaires, Rechutes ovariennes.
- **Infections** (principale cause de mortalité).
- **Complications tardives :** Retard de croissance (irradiation de l'encéphale), pubertés précoces, stérilité (irradiation totale ou testiculaire), séquelles neuropsychologiques.
- **Iatrogènes :** Insuffisance cardiaque (anthracyclines), ostéonécroses (corticothérapie), tumeurs secondaires post-irradiations : (tumeurs cérébrales +++, thyroïdes, parotides), hémopathies secondaires.

LAL : DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

-NFS et myélogramme +++

-La cytologie : retrouve les caractéristiques des cellules lymphoïdes et permet de les classifier selon le système FAB.

-La cytochimie activités myélopéroxydase et estérase négatives +++.

-Le caryotype donne des informations supplémentaires :

- Des grandes hyperdiploïdies (> 50 chromosomes) chez l'enfant sont de bon pronostic
- Les translocations t(9, 22) ; t(4, 11) ; t(1, 19) sont de mauvais pronostic

-L'immunophénotypage :

- Détermine le type de LAL, affirme le caractère monoclonal des blastes

LAL	Pré-T	T	Pro-B B I	B II	Pré-B BIII	B≈LAL3 B IV
CD 1 À CD 8	CD_7 CD_3	CD_1 CD_3 CD_4 CD_7 CD_8	-	-	-	-
Ig de surface			-	-	-	+
Ig intracytoplasmique			-	-	+	+
CD 10 (CALLA)			-	+	+	+
CD 19			+	+	+	+
Fréquence	6 %	20 %	Rares	60 %	Rares	Rares

Classification FAB des LAL :

	L1	L2	L3=Leucémie de Burkitt
% des LAL : Terrain :	80-85 % Enfants ++++	15-20 % Adultes ++++	Rare : 3 %
Taille de la cellule	Petite	Grande hétérogénéité	Moyenne et homogène
Rapport nucléo-cytoplasmique	Très élevé : cytoplasme réduit à une courone	Plus faible : le cytoplasme est plus étendu	Très faible, le cytoplasme est abondant et très basophile.
Chromatine	Dispersée et homogène	Très variable, soit fine, soit en motte	Variable
Nucléole	Non	Oui, volumineux	Oui
Membrane cellulaire	Régulière	Irrégulière : encochée	Régulière

FACTEURS PRONOSTICS DES LAL

- **Sexe :** plus défavorable pour le garçon : rechutes testiculaires plus fréquentes que les rechutes ovariennes.
- **Age :**
  - 2 à 10 ans : meilleur pronostic, < 1 an : très défavorable,
- **Race :** Noirs plus défavorable que les blancs.
- **Syndrome tumoral clinique et radiologique important :** mauvais pronostic.
- **Atteinte méningée initiale :** mauvais pronostic.
- **Hyperleucocytose, élévation des LDH :** plus elles sont importantes, plus le pronostic est mauvais.
- **Type de LAL :** seule la LAL 3 est considérée comme de plus mauvais pronostic.
- **Cytogénétique :** les formes hyperdiploïdes (> 50 chromosomes sont de meilleur pronostic).
- **Translocations :** t (4 ; 11), t (9 ; 22)→ chromosome Philadelphie, translocations du chromosome 8 et l'un des chromosomes 2, 14 ou 22 : mauvais pronostic.
- **Immunophénotypage :** le CD10 (CALLA) est de bon pronostic.
- **Réponse aux traitements :** la rapidité d'obtention de la rémission est un facteur pronostic important.

Survie des LAL :

Enfant : 90 % de rémission complète, plus de 70 % guérit après la première RC.
Les rechutes sont rares

Adultes : RC obtenue dans 85 % des cas mais les rechutes sont fréquentes. Seuls 25 % des patients sont vivants à 5 ans.

PRISE EN CHARGE GENERALE DES LEUCEMIES AIGUES



URGENCE THERAPEUTIQUE, HOSPITALISATION, BILAN

Prise en charge des urgences :

- Anémie → transfusions pour Hb > 8 g/dL.
- Infections → isolement, mesures d'hygiène, décontamination digestive, en cas d'infection : double/triple antibiothérapie à large spectre après les prélèvements
- Hémorragie → transfusion de plaquettes si thrombopénie < 20000 ou hémorragie active (1 unité par 10 kilos de poids). Penser à vérifier le rendement transfusionel.
- CIVD → héparinothérapie si plaquettes > 40000
- Rein → hyperdiurèse alcaline, hypo-uricémiant per et/ou IV.
- Leucostase → cytaphérèse

Traitement D'INDUCTION → Rémission complète (RC)

4 phases : réduction blastique → aplasie (3-4 semaines) → régénération → rémission
Elle est débutée dès le diagnostic posé sauf en cas d'infection active

LAM : chimiothérapie à base d'anthracyclines (daunorubicine-Rubidomycine® ou isarubicine-Zavedos®) et de cytosine (Aracytine®) 1 cure.

LAL : associant Vincristine-Oncovin®, prednisone et chez l'enfant de la L-aspaginase et chez l'adulte des anthracyclines. 1 cure

Si des blastes sont toujours présents à la sortie d'aplasie → 2ème cure

Aplasie de 3 à 4 semaines → *réanimation hématologique, isolement, transfusion, traitement des infections, support nutritionnel*

Résultats : LAM → RC : 70-8 0%
LAL → enfant > 90 % de RC, adulte RC : 85 %
5 à 20 % de décès toxiques

Localisations neuro-méningées (LAL +++) :

- Chimiothérapie intrathécale : méthotrexate
- Irradiation cranio-méningée (18 Gy jusqu'à C2)

Pendant l'induction en cas de méningite blastique, sinon après obtention de la RC.

Plusieurs modalités possibles selon la maladie et le patient :

- **Consolidation + intensification**
- **Consolidation + entretien**

Traitement de CONSOLIDATION → toujours après la rémission complète
Vise à prolonger la rémission complète

LAM : 1 à 3 cycles utilisant les mêmes drogues de pour l'induction ou des chimiothérapies sans résistance croisée avec les celles utilisées pour l'induction

LAL : cures de méthotrexate +/- autres drogues (étoposide, aracytine, ..)

Traitement d'INTENSIFICATION

Selon les protocoles :
- Chimiothérapie lourde à base d'aracytine
- Autogreffe / allogreffe de cellules souches

Pas de traitement d'entretien ensuite +++

Traitement D'ENTRETIEN
Réalisé en ambulatoire, il vise à augmenter la durée de la RC et à limiter les rechutes quand il n'y a pas eu d'intensification

Chimiothérapie ambulatoire pendant 2 à 3 ans
LAM : Daunorubicine et aracytine
LAL : Association de méthotrexate et de 6 mercapto-purine

Dans tous les cas :
- Inclusion dans un protocole d'étude de recherche clinique,
- Prise en charge multidisciplinaire
- Mise à 100 %, soutien psychologique
- Prévention des complications (maladie et traitements) +++
- **Surveillance ++++**

PRISE EN CHARGE PARTICULIERES DES LEUCEMIES AIGUES

LAM :

LAM M3 : utilisation de l'acide tout-trans-rétinoïque (ARTA) per-os. Il permet d'obtenir une rémission complète chez tous les patients avec la transversion (15 ;17). On associe une chimiothérapie de type Daunorubicine + aracytine afin de prévenir la rechute. Un traitement de consolidation de deux cures est donné après obtention de la RC.

LAM du sujet âgé : les traitements sont beaucoup moins bien tolérés et les doses d'anthracyclines doivent etre diminuées.

Autogreffe : elle correspond à l'intensification après obtention de la RC. Réalisée si un donneur HLA compatible n'a pas été trouvé ou si le patient est trop âgé (45-65 ans). Les résultats sont meilleurs si elle est réalisée rapidement après obtention de la RC.

Allogreffe : meilleur traitement de LAM. Elle permet de guérir le patient. Il qu'un donneur HLA compatible soit identifié et que le patient puisse la supporter (< 45 ans). On greffe en première intention dès obtention de la RC toutes les LAM sauf celles de bon pronostic (avec inversion du 16, t(15 ;17), t(8 ;21)) qui sont greffés en deuxième intention.

LAL :

Autogreffe : proposée en cas de rechute ou en l'absence de donneur HLA compatible.

Allogreffe : en cas de donneur HLA compatible, elle est proposée en première intention pour l'intensification chez adultes de moins de 45 ans et chez l'enfant avec une forme de mauvais pronostic.

Notes personnelles :

N°161-DYSMYELOPOIESE

Ce sont les syndromes myélodysplasiques (SMD) anciennes anémies réfractaires.

-Définition :

Dysplasie : perte d'uniformité et de l'architecture des cellules de chaque lignée →**Le diagnostic est donc cytologique +++**

Généralités :

Fréquence : 3/100000.
Affection du sujet âgé (70 ans de médiane), prédominance masculine
Pas d'étiologie dans 90 % des cas.

Points communs :

Une ou plusieurs cytopénies
Dysplasie des cellules périphériques et/ou médullaires
Tendance à l'acutisation (état pré-leucémique le plus fréquent)
Evolution chronique.

-Etiologies :

- Prédisposition génétique chez l'enfant (Trisomie 21, neurofibromatose, Fanconi)
- SMD induits par chimiothérapie : Alkylants (Caryolysine®) ++ au pronostic défavorable
- SMD induits par Radiothérapie
- Exposition au benzène et ses dérivés

DYSMYELOPOIESE : DIAGNOSTIC

Clinique → Asymptomatique le plus souvent

→ Diagnostic sur hémogramme et myélogramme SINON :

- **Insuffisance médullaire :** (anémie, hémorragie, infection)
- **Syndrome tumoral :** rare, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies (surtout dans les LMMC)

Hémogramme / frottis :

- Globules rouges : anémie fréquente 90 %, normochrome, arégénérative, souvent macrocytaire ++++
- Plaquettes : soit normales ou thrombopénie, aniso-plaquettose
- Leucocytes : neutropénie dans 50 % des cas avec parfois leucopénie associée. Les PNN sont dégranulés et peu segmentés En cas de LMMC → monocytose et hyperleucocytose.

Myélogramme :

Moelle riche avec prédominance des lignées myéloïdes (hyperplasie érythroblastique ++)

Anomalies morphologiques ++++ :

- Dysérythropoïèse : asynchronisme de maturation, parfois présence de sidéroblastes (coloration de Perls), ponctuation basophile...
- Dysgranulopoïèse : anomalies de segmentation des polynucléaires, hypogranulation des polynucléaires, promyélocytes anormaux...
- Dysmégacaryopoïèse : micromégacaryocytose, mégacaryocytes unilobés

Présence de blastes > 5 %

Caryotype :

Plus de 50 % d'anomalies retrouvées (monosomie 7, del 5q, del 20q, trisomie 8...)

Il a une **valeur diagnostique** et **pronostique :** del 5q et del 20q bon pronostic

CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

AR : anémie réfractaire ; **CR :** cytopénie réfractaire ; **AREB :** anémie par excès de blastes ; **ARSI :** anémie réfractaire siédroblastique ; **LMMC :** leucémie myélo-monocytaire chronique ; **AREB-t :** anémie réfractaire par excès de blastes en transformation

SMD	SANG		MOELLE		
	Blastes	**Cellules**	**Sidéroblastes**	**Blastes**	
AR	< 1 %	Monocytes rares	Variables	< 5 % dysérythropoïèse seule	**OMS**
CR	< 1 %	Monocytes rares	Variables	< 5 % dysmyélopoïèse d'au moins 2 lignées	
AREB-1	< 5 %	Monocytes rares	Variables	**5-10 %**	
AREB-2	< 5 %	Monocytes rares	Variables	**11-20 %**	
ARSI	< 5 %	Monocytes rares	**> 15 %**	< 5 %	
5q-	< 5 %	Thrombocytose	< 15 %	< 5 % dysmégacaryocytose, délétion isolés du chromosome 5q	
Inclassable			< 20 %	Moelle pauvre, fibrose, hypoplasie	
AR	< 1 %	< 1000/mm^3	< 15 %	< 5 %	**FAB**
AREB	< 5 %	< 1000/mm^3	Variables	**5-20 %**	
AREB-t	> 5 %	< 1000/mm^3	Variables	**20-30 % ou corps d'Auer**	
ARSI	< 1 %	< 1000/mm^3	**> 15 %**	< 5 %	
LMMC	< 5 %	> 1000/mm^3	Variables	< 20%	

Nouvelle classification OMS :

- Fait la différence entre anémie et cytopénie réfractaires.
- Ecarte la LMMC des syndromes myélodysplasiques (elle devient un syndrome myéloprolifératif)
- L'AREB-t est maintenant une leucémie aiguë
- Elle individualise les SMD à moelle pauvre

FACTEURS PRONOSTICS DES SMD :				
Blastose médullaire	Blastes circulants	Importance des cytopénies	Classification FAB / OMS	Caryotype

Il existe également le score **IPSS** (*international prognostic scoring system)* qui donne la survie médiane et le % d'évolution en leucémie aiguë. Il intègre les éléments suivants : nombre de cytopénies, % de blastose médullaire et types d'anomalies cytogénétiques.

EVOLUTION/COMPLICATIONS :

- Majoration de **l'insuffisance médullaire**
- Acutisation en **Leucémie aiguë** (aggravation des cytopénies et blastose > 30 % (FAB) ou 20 % (OMS))

Syndromes myélodysplasiques	Risque d'acutisation	Survie moyenne
Anémie réfractaire	10-20 %	5-6 ans
Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique	10 %	7-8 ans
Anémie réfractaire par excès de blastes	30-40 %	2-3 ans
Anémie réfractaire par excès de blastes en transformation	*50-60 %* *C'est une leucémie aiguë pour l'OMS*	4-6 mois
Leucémie myélomonocytaire chronique	30 %	18-36 mois

- **Hémosidérose** secondaire aux transfusions itératives
- **Allo-immunisation** anti-HLA (prévenue par la transfusion de culots déleucocytés. → faire des RAI avant chaque transfusion
- **Iatrogènes**
- Infections virales post-transfusionnelles → vaccination contre hépatite B.

DYSMYELOPOIESE

Diagnostic différentiel :

Devant une ou deux cytopénies sans blastes :

→ Carence B9 ou B12 (dosage) / aplasie médullaire (moelle pauvre)

→ Anémie hémolytique auto-immune, purpura thombopénique auto-immun

→ Hépatopathies

Cas particuliers de syndromes myélodysplasiques :

Leucémie myélomonocytaire chronique LMMC :

Entité à la limite entre les syndromes myéloprolifaratifs et myélodysplasiques. *Considérée par l'OMS comme un SMP.*

Touche le sujet de plus de 70 ans. Le syndrome tumoral est important (splénomégalie fréquente).

Anomalies immunitaires fréquentes : gammapathie monoclonale, Coombs positif, FAN +.

Lysozyme sérique et urinaire, LDH, Acide urique : élevés.

On ne retrouve pas le chromosome Philadelphia → diagnostic différentiel de la LMC.

Syndrome 5q- :

Entité particulière des anémies réfractaires.

Prédomine chez la femme.

- Anémie macrocytaire, pas de neutropénie, thrombocytose modérée.
- Myélogramme : moelle riche, éryhroblastopénie, mégacaryocytes unilobés.
- Caryotype : délétion bras long du chromosome 5.

L'évolution est plutôt favorable avec une faible incidence d'évolution vers la LAM.

Syndrome myélodysplasique secondaire :

Survenant plusieurs années après le traitement :

- Altération de l'état général, pas de syndrome tumoral
- Tricytopénie avec quelques blastes
- Myélogramme : hypocellularité, signes de dysmyélopoïèse, blastes
- BOM : cellularité augmentée, fibrose, cellules immatures
- Caryotype : anomalies complexes, perte du chromosome 5

Evolution rapide vers une LAM secondaire (de mauvais pronostic également).

Principes du traitement des myélodysplasies

Pas de traitement si la cytopénie est asymptomatique +++

Sinon : **traitement symptomatique : ++++**

- Transfusions sanguines pour anémie < 8 g/dL ou symptomatique
  - Un traitement chélateur peut devenir nécessaire →Deféroxamibe en SC +++ ou IV
- Thrombopénie : transfusions rapidement inéfficaces (anticorps), danazol (Danatrol®) peut augmenter le taux de plaquettes.
- Neutropénie : prévention +++, antibiothérapie adaptée.
- Facteurs de croissance (G-CSF, EPO, ...).

Traitement à visée curative :

- Chimiothérapie pour les SMD avancés ou en transformation :
  - Aracytine à faible dose mais toxicité ++
  - Hydroxyurée ou étoposide pour la LMMC

Notes personnelles :

SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS

-Définition :

Hémopathies malignes se développant aux dépends du tissu myéloïde.

Prolifération cellulaire **SANS** blocage de maturation (différence avec les leucémies aiguës).

IL EN EXISTE QUATRE :

- ***Leucémie myéloïde chronique → p. 141***
- ***Maladie de Vaquez → p. 145***
- ***Splénomégalie myéloïde → p. 149***
- ***Thrombocytémie essentielle → p. 151***

Points communs aux 4 syndromes myéloprolifératifs :

- Présentation clinique proche avec entre-autre une Splénomégalie
- Hyperplasie des 3 lignées myéloïdes (GR, GB, plaquettes)
- Thrombopathie fréquente (thromboses et/ou hémorragies)
- Existence de formes de transition entre les 4
- Monoclonalité de la prolifération
- Evolution chronique :
  - Avec transformation possible en leucémie aiguë secondaire.
  - Vers la fibrose médullaire.

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES SMP

	LMC	Vaquez	Thrombo-cytémie	SMG myéloïde
Splénomégalie	++	+	+	+++
Globules rouges	Nl	Polyglobulie (microcytose, hypochromie)	Nl	Anémie
Polynucléaires	↑↑↑	↑	↑(50 %)	Variable
Myélémie	+++	-	-	++
Plaquettes	↑	↑	↑↑↑ (plaquettes anormales)	Variable
Myélogramme	Hyperplasie granuleuse, fibrose +	Hyperplasie globale, fibrose +++	Hyperplasie mégacaryo-cytaire, Fibrose -/+	Hyperplasie ++ Fibrose +++
Acutisation en LA	100 %	5-15 %	5 %	10 %
Survie médiane	3-4 ans	10 ans	10-20 ans	5 ans

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)

-Définition : SMP résultant d'une anomalie ACQUISE d'une cellule souche pluripotente : translocation t (9 ; 22) ou chromosome Philadelphie (Ph+).

Adulte de 50 ans. Incidence : 1/100000 (*15 % des leucémies de l'adulte).*

Clinique :

- Début insidieux → Diagnostic sur NFS +++
- Altération de l'état général, fièvre, splénomégalie.
- Complications.

NFS :

- Globules rouges : Normaux le plus souvent
- Hyperleucocytose > 50000 prédominant sur les PNN, basophilie ++
- Myélémie sans hiatus de maturation → tous les stades sont présents dans le sang
- Thrombocytose mais thrombopathie.

Myélogramme :

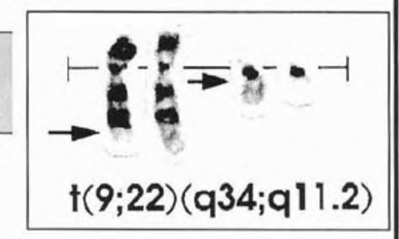
- Moelle riche
- Hyperplasie myéloïde ++
- Blastes < 5 %
- Pas de hiatus de maturation, éosinophilie, basophilie
- Erythroblastes et lymphocytes : diminués.

Le Diagnostic est confirmé par :

Caryotype sur la myélémie sanguine ou sur le myélogramme

Chromosome Ph (t(9;22)(q34;q11)
→ transcription d'un ARN : BCR-ABL
(retrouvé par *Southern Blot*)

La prolifération du clone bcr-abl provoque l'expansion du compartiment myéloïde et la suppression de l'hématopoïèse normale.



D'autres anomalies sont retrouvées surtout lors de l'acutisation.

LMC : EVOLUTION

- <u>Phase **Chronique**</u> (3-4 ans) : bon état général, asymptomatique
- <u>Phase **d'Accélération**</u> (16 mois) : Altération de l'état général, fièvre, ↑ de la splénomégalie, de l'hyperleucocytose, des blastes (mais < 20 %), majoration des anomalies caryotypiques. Résistance progressive au traitement
- <u>Phase **d'Acutisation**</u> (décès en 6 mois) : tableau de leucémie aiguë secondaire chez un patient atteint de LMC depuis 3-5 ans. Anémie, thrombopénie, Myéloblastes + Blastes > 30 %, leucostase possible. C'est le plus souvent une leucémie aiguë myéloblastique.

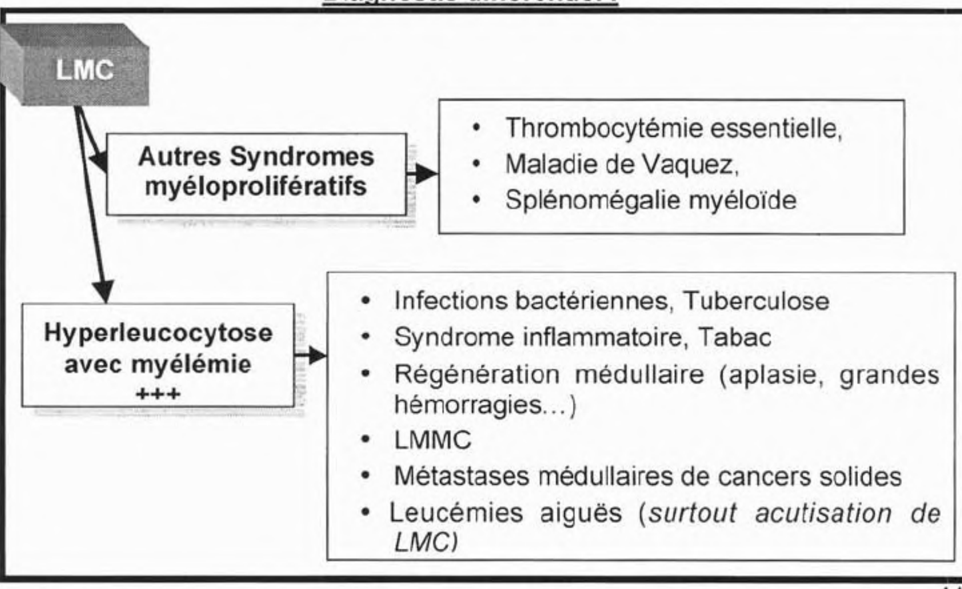
<u>Complications de la LMC :</u>

Surtout à la **phase chronique :**

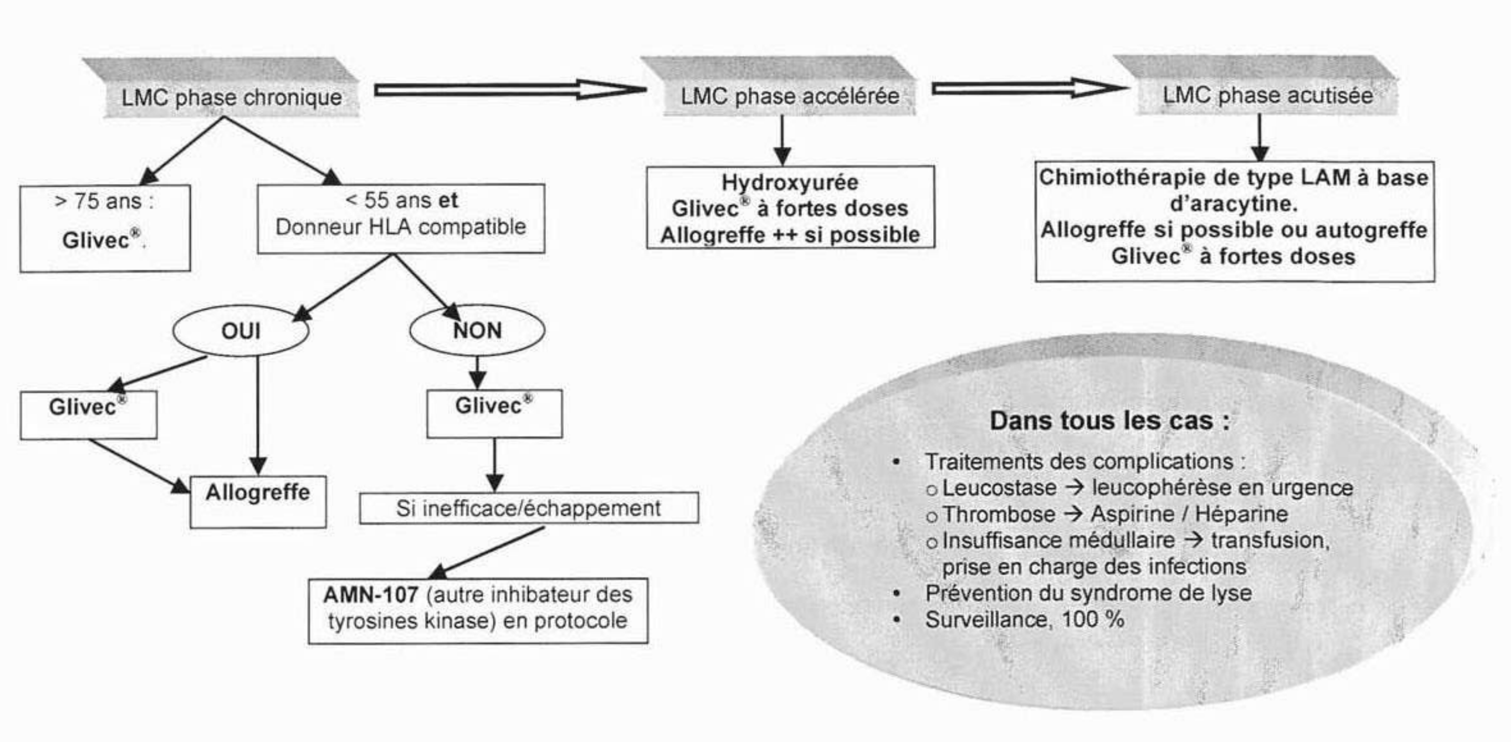
- Hyperuricémie → crise de goutte
- Hémorragies secondaires à la thrombopathie
- Splénique : infarctus, rupture de rate, hématome sous capsulaire
- Thrombose : priapisme, thrombose porte
- Leucostase : trouble visuel ou insuffisance respiratoire

<u>Score pronostic :</u> Score de Sokal. Il prend en compte l'âge du patient, la taille de la rate, le taux de plaquettes, le % de blastes sanguins.

<u>Diagnostic différentiel :</u>



PRISE EN CHARGE D'UNE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE



Complications du traitement de la leucémie myéloïde chronique

NOM	**Hydréa® Hydroxyurée**	**Aracytine® Cytarabine**	**Allogreffe**	**Glivec® Imatinib**
MODE D'ACTION	Antimétabolique	Antimétabolite	cf. p. 186	Inhibiteur de la tyrosine-kinase
	Rémission hématologique mais persistance de BCR-ABL N'augmente pas la survie	Avec l'INF-α, permet d'obtenir plus de rémission cytogénétiques	Seul traitement curatif, mais très toxique (30 % de décès)	Réponse cytogénétique qui inhibe BCR-ABL
EFFETS II	Stomatite, aphtes, troubles digestifs, stérilité, myélotoxicité	Toxicité hématologique Alopécie Troubles digestifs Fièvre, myalgies, azoospermie	Aplasie médullaire Rejet de greffe, GVH Maladie veino-occlusive du foie, infections	Troubles digestifs, crampes, œdèmes, éruptions cutanées, toxicité hépatique Neutropénie, thrombopénie

N°165-MALADIE DE VAQUEZ

-Définition :

Syndrome myéloprolifératif avec prédominance de la lignée érythrocytaire.

Terrain : homme > femme, âgé de plus de 40 ans.

-Symptômes :

- Asymptomatique le plus souvent → découverte sur la NFS.
- Erythrose faciale et des extrémités, prurit à l'eau
- Altération de l'état général, épigastralgie (ulcère), splénomégalie
- Hyperviscosité sanguine : céphalée, HTA, vertiges, paresthésies, acouphènes, érythromélalgie...
- Fond d'œil : pupille rouge sombre, veines dilatées, violacées, tortueuses, irrégulières

-Diagnostic de polyglobulie → NFS :

- (homme) : Hb > 17 g/dL + Ht > 54 %,
- (femme) : Hb > 16 g/dL + Ht > 47 %

-Autres signes biologiques de la maladie de Vaquez :

- Hyperleucocytoses avec hyperéosinophilie et basophilie, Myélémie,
- Thrombocytose,
- VS diminuée (< 2 mm)

-Confirmation par mesure isotopique des GR marqués au Chrome^{51} de la masse sanguine :

- (homme) m > 36 ml/Kg,
- (femme) m > 32 ml/Kg

-Myélogramme/BOM non systématiques qui retrouvent :

- Hyperplasie érythroblastique et mégacaryocytaire
- Pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques.

-Biologie moléculaire sur les PNN circulants :

- Recherche de la mutation JAK-2 (80 % des maladies de Vaquez).

-Examens utiles au diagnostic de maladie de Vaquez :

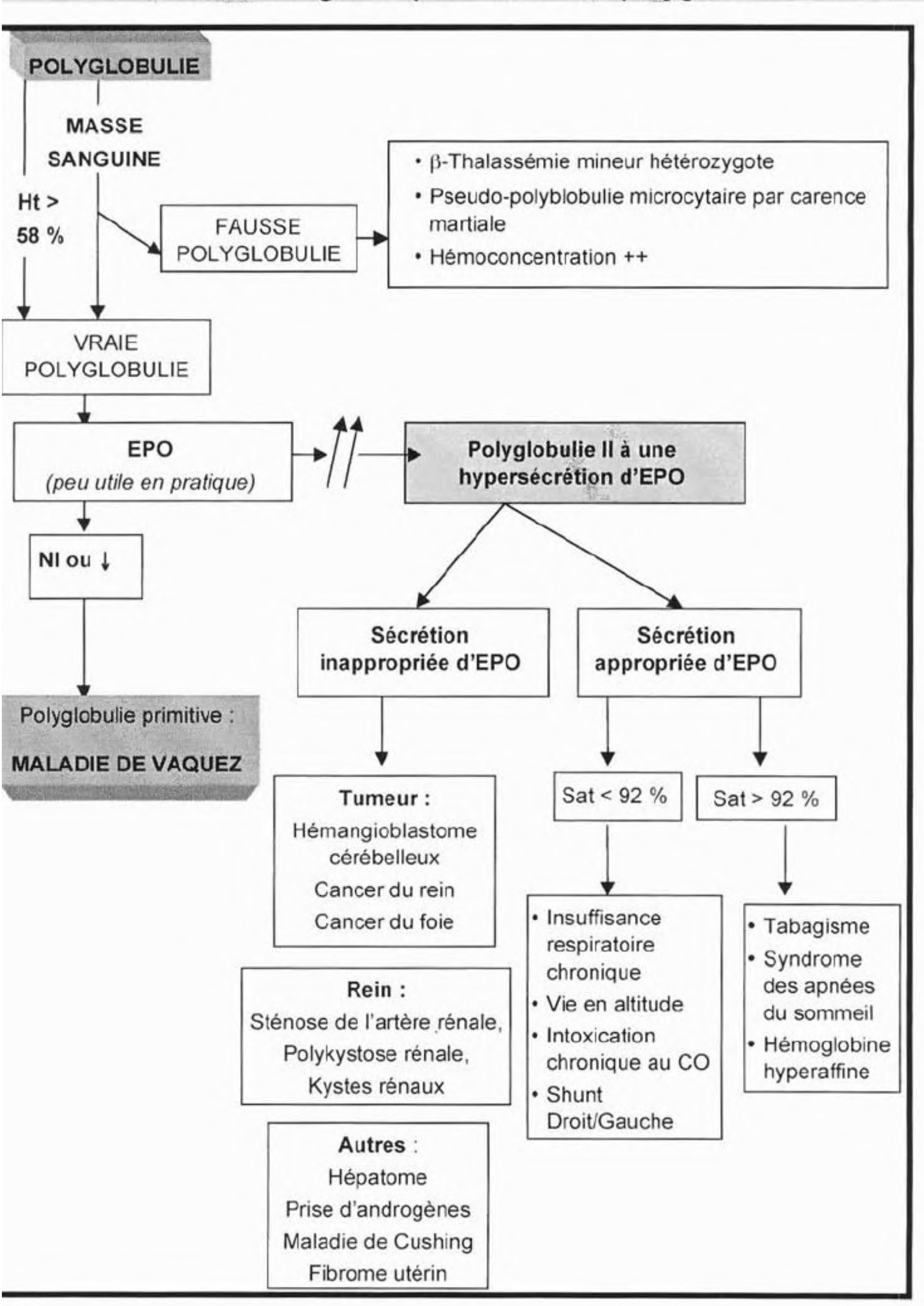
Examen clinique : recherche d'un syndrome cérébelleux (hémangiome), cardiomégalie

Echographie abdominale : (tumeur du rein, cancer foie, ...)

RXT, Gaz du sang : saturation en Oxygène, insuff. respiratoire

Ces examens éliminent les autres étiologies de polyglobulie : on dose rarement l'EPO

Orientation diagnostique devant une polyglobulie



Critères diagnostiques de la maladie de Vaquez :

- Volume globulaire total augmenté
- Saturation en oxygène normale > 92 %
- Splénomégalie
- En l'absence de splénomégalie : thrombocytose et hyper leucocytose

Critères de Pearson et Messine :

	A	B
1	Volume globulaire moyen > 25 % de la théorie	Plaquettes > 400000/mm^3
2	Absence de cause de polyglobulie secondaire	Polynucléaires neutrophiles > 10000/ mm^3
3	Splénomégalie palpable	Splénomégalie prouvée par l'imagerie
4	Marqueur de clonalité, caryotype médullaire anormal	Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes ou diminution de l'EPO sérique

Le diagnostic est confirmé si :

- A1 + A2 + (A3 ou A4)
- A1 + A2 + 2 critères de B

Complications de la maladie de Vaquez :

- Thromboses artérielles ou veineuses (si Ht > 55 %)→ AVC, IDM, artérite des membres inférieurs, phlébite, EP, Budd-Chiari, ...
- Hémorragies par thrombopathie
- Ulcère gastro-duodénal, → Vaquez + anémie microcytaire = UGD
- Hyperuricémie : goutte, néphropathie, colique néphrétique
- Myélofibrose (pancytopénie, splénomégalie croissante)
- Acutisation en leucémie aiguë (15 %) surtout chez ceux traités par P^{32}

Prise en charge d'une maladie de Vaquez

Toute polyglobulie menaçante : Saignées itératives si **PLAQUETTES < 700000 +++** avec substitution par du sérum physiologique et respect de la carence martiale.

Traitement symptomatique : Anti-H1 → (prurit), Aspirine → (thrombocytose), Zyloric® et Eau de Vichy → (hyperuricémie)

Surveillance, prise en charge à 100 %

Indications du traitement :

Patient	Traitement
< 40 ans, grossesse	Saignées ou INFα
40 - 65 ans	Hydréa® (hydroxyurée) (2 à 4 cp/j pendant 2 mois, puis 1 à 2 Cp/j selon NFS **OU** Vercyte® (pipobroman) 3 cp/j en traitement d'attaque puis 1 cp/j
> 70 ans ou espérance de vie limitée Echec du traitement	Phosphore 32 (efficace en un à deux mois et peut être renouvelé)

Complications du traitement :

Saignées	Risques ischémique, cérébral, coronarien, Thrombocytose : contre-indication si plaquettes > 800000/mm^3, myélofibrose ++, intolérance digestive
INFα	Syndrome pseudo-grippal, troubles psychiatriques, troubles thyroïdiens, cytopénies
Hydréa®	Aphtes, ulcères de jambes, macrocytose, leucémies aiguës secondaires, myélofibrose, aplasie médullaire
Vercyte®	Troubles digestifs, myélofibrose moins fréquente, leucémies aiguës plus fréquentes
Phosphore 32	Leucémies aiguës secondaires +++ (10 %)

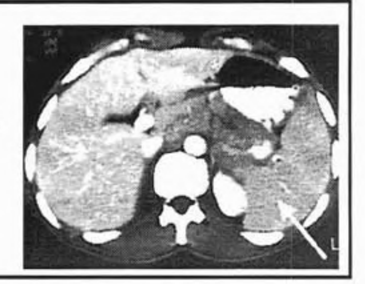
SPLENOMEGALIE MYELOIDE

-Définition :

- Syndrome myéloprolifératif avec une prolifération clonale de cellules primitives hématopoïétiques et une myélofibrose.
- Elle est également appelée myélofibrose idiopathique ou primitive.
- Terrain : Adulte > 50 ans, 5 fois moins fréquente que la LMC.

Clinique :

- Asymptomatique au début.
- Splénomégalie 100 %, Hépatomégalie 50 %,
- Rarement une complication : syndrome anémique



NFS :

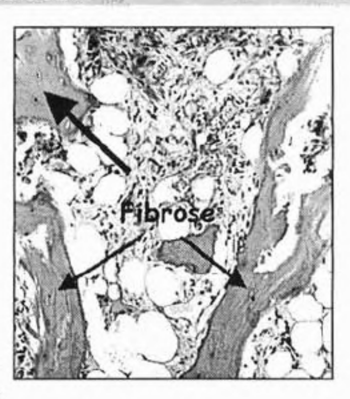
- Anémie, arégénérative. Le frottis met en évidence une dysérythropoïèse, une dacryocytose et une anisocytose.
- Hyperleucocytose modérée à neutrophiles, éosinophiles et basophiles.
- Myélémie (érythroblastes +++, déséquilibrée et impure → proportion différente de celle de la moelle et touchant plusieurs lignées).
- Plaquettes : variables (anomalies morphologiques et fonctionnelles → thrombopathie).

Myélogramme et Biopsie ostéo-médullaire :

L'os est dur, fibrose +++ → Biopsie ostéo-médullaire

Myélofibrose +++ 3 stades :

Stade	I	II	III
Fibrose	Réticulinique	Mutilante	Ostéosclérose
Tissu hématopoïétique	Hyperplasie médullaire	↓ Tissu hématopoïétique	Disparition du tissu
Mégacaryocytes	Nombreux	Nombreux	Absence



Caryotype :

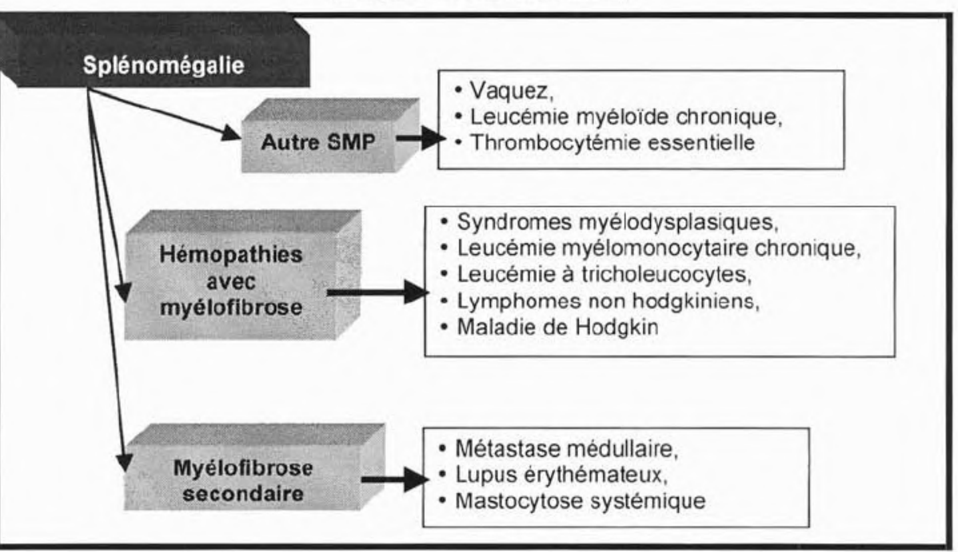
- Absence du chromosome Philadelphie
- Anomalies génétiques fréquentes

Evolution /complications :

- Insuffisance médullaire
- Hypertension portale et hépatopathie
- Insuffisance cardiaque
- Complications de la splénomégalie : hémodilution, rupture splénique, infarctus splénique, ...
- Acutisation en Leucémie aiguë : 10 %

Survie : 3-5 ans

Diagnostic différentiel :



Traitement : il est surtout palliatif :

- Symptomatique : transfusions, Danazol®, corticothérapie
- Parfois hydroxyurée, Thalidomide
- En cas de splénomégalie très symptomatique, une splénectomie peut être proposée

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

-Terrain :

Le plus fréquent des syndromes myéloprolifératifs.

Prédominance féminine. 60 ans, 2ème pic vers 30 ans.

-Clinique :

- Asymptomatique (33 %) → Découverte sur un hémogramme.
- Splénomégalie (30 %).
- Complications (66 %) : Erythromélalgies, acroparésies, rougeur des orteils, de la paume des mains, AVC, thromboses, ...

NFS / frottis :

- Plaquettes > 600000.10^9/L avec anisoplaquettose, plaquettes géantes.
- Pas d'anémie le plus souvent (sauf carence martiale secondaire aux saignements chroniques).
- Hyperleucocytose (50 %) ou normaux.
- Myélémie rare.

Myélogramme :

- Moelle riche.
- Hyperplasie mégacaryocytaire.
- Hyperploïdie des mégacaryocytes.
- Les lignées érythroblastiques et granuleuses peuvent être normales ou modérément augmentées.
- En cas de fibrose collagène de la moelle, il faut éliminer une splénomégalie myéloïde → *(Absence de splénomégalie ou petite splénomégalie, absence de déformation érythrocytaire et d'érythromyélémie).*

-Caryotype ++ → Absence du chromosome Philadelphie.

-Hémostase : Temps de saignement allongé chez 33 % des patients par thrombopathie.

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

C'est un Diagnostic d'exclusion : CRITERES DIAGNOSTICS

- Plaquettes > 600000*10^6/L sur 2 examens à 1 mois d'intervalle
- Ht < 50 % (homme) ou Ht < 45 % (femme), ou volume isotopique Normal → *Elimine une maladie de Vaquez*
- Absence de t(9;22) ou BCR-ABL → *Elimine une LMC*
- Absence de fibrose médullaire, sans splénomégalie volumineuse → *Elimine une splénomégalie myéloïde*
- Absence d'arguments cytologiques pour un syndrome myélodysplaqiue
- Pas de carence martiale
- Pas d'argument pour une thrombocytose secondaire (cf. p. 92)

Complications :

- **Accidents ischémiques** artériolaires transitoires : crises érythroméralgiques des pieds, déficits moteurs / sensitifs, amaurose, avortements spontanés ...
- **Thromboses :** survenant même pour des thrombocytoses modérées. Artérielles ou veineuses (AVC, infarctus du myocarde, Ischémie des membres, Syndrome de Budd-Chiari, ...)
- **Hémorragies :** plus rares, surtout pour des plaquettes > 1500000*10^6/L, hématomes, pas de purpura.

- Evolution vers un autre syndrome myéloprolifératif.
- Au cours de la grossesse → risque d'avortement au 1er trimestre, retard de croissance, accoucement prématuré.
- Iatrogènes : LA secondaire induite.

→ Attention aux patients avec de facteurs de risques cardio-vasculaires associés +++

-Principes du traitement :

- Traitement anti-agrégant : Aspirine® à faible dose +++.
- Traitement myélosuppresseur : Hydroxyurée (Hydréa®). *En cas de plaquettes > 750000/mm³, pour les patients de plus de 65 ans.*
- Surveillance.

N°164-LYMPHOMES MALINS

-Définition :

Hémopathies malignes provenant de la prolifération des cellules lymphoïdes.

2 grands types : Lymphome malin non-hodgkinien (LMNH) et Lymphome de Hodgkin (cf. p. 165)

LYMPHOME MALIN NON-HODGKINIEN

- Hémopathie maligne la plus fréquente : 6/100000 habitants/an en augmentation ++.
- Légère prédominance masculine.
- Age moyen : 60 ans.
- Ils sont de type B ou de type T.

-Facteurs de risques :

- Virus :
  - EBV : associé au lymphome de Burkitt, au carcinome nasopharyngé, aux LMNH survenant après une immunodépression.
  - HTLV-1 : rétrovirus associé au lymphome leucémique à cellules T.
  - VHC : rôle encore non établi.
- Immunodépression : VIH, traitements immunosuppresseurs, syndrome de Wiskott-Aldrich, ataxie-télangiectasies.
- Antécédents familiaux.
- Pathologies associées : Maladie de Hodgkin, Leucémie lymphoïde chronique, Maladies auto-immunes, *Hélicobacter Pylori* et lymphome gastrique.
- Toxique : dioxine.

LYMPHOME MALIN NON-HODGKINIEN : GENERALITES

-Clinique :

Syndrome tumoral :

- Adénopathies isolées/disséminées (ganglion pathologique si > 1 cm),
- Atteinte médiastinale,
- Hépato-splénomégalie, masse abdominale,
- Atteinte ORL (anneau de Waldeyer),

Fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement de plus de 10 %,

Tuméfaction cutanée, muqueuse, d'un organe...

Examens complémentaires systématiques :

Biopsie complète d'un ganglion ou partielle d'un organe ++	Indispensable au diagnostic, avec analyses cytologique, anatomopathologique, immunophénotypage, cytogénétique
Ionogramme, BHC, EPP	Retentissement sur les organes, sur l'état général, nutrition
VS, LDH, β2-microglobuline	Facteurs pronostics, Masse tumorale pour LDH et β_2
VIH, VHC, VHB	Pré-transfusionnel et VIH : FDR +++
NFS	Cytopénie, cellules lymphomateuses circulantes (→ *lymphome leucémisé*)
Biopsie ostéo-médullaire	Cytologie → envahissement médullaire, immunophénotypage, congélation pour marquage immunologique
Radiographie de thorax, TDM cervico-thoraco-abdo-pelvien	Extension de la maladie, Images de références avant traitement.
Echo Cœur, ECG, EFR, TP, TCA, CECOS, ...	Bilan pré-thérapeutique, score OMS

Examens complémentaires non systématiques : Myélogramme, ponction lombaire (*systématique devant un lymphome agressif*), IRM, Scintigraphie au gallium, scintigraphie osseuse (*en cas de patient symptomatique)*.

Facteurs de mauvais pronostic :

- Phénotype T du lymphome, lymphome agressif,
- Stade III/IV de la classification de Ann Arbor (cf. p. 170),
- Terrain : âge (> 60 ans), Echelle de Karnofsky, score OMS...
- LDH et β_2-microglobuline élevées,
- Fièvre, sueurs...
- Complications locales : syndrome cave supérieur, ...
- Infection par le VIH,
- **Index pronostic international (score IPI) ++**
  - Prend en compte les 5 variables les plus influentes :
    - Age > 60 ans
    - Score OMS > 2
    - Stade III ou IV
    - Taux de LDH élevé
    - Présence de localisation extra-ganglionnaire

Classification des différents lymphomes non-hodgkiniens :

Pour faire la différence entre les lymphomes B, T, NK :

- Morphologie caractéristique
- Morphotype lymphocytaire : CD_{45}, absence de kératine
- Lignée B : CD_{19}, CD_{20}, CD_{22}, CD_{79a}, immunoglobulines
- Lignée T : CD_2, CD_3, CD_5, CD_7
- Lignée NK : CD_{16}, CD_{57}

La monoclonalité est mise en évidence par :

- Mêmes chaînes lourde et légère d'immunoglobulines dans les lymphomes B.
- Réarrangement des gènes du récepteur T dans les lymphomes T.
- Anomalies cytogénétiques retrouvées dans les cellules.

On peut ainsi éliminer des maladies auto-immunes, la maladie de Hodgkin, les métastases et les hyperplasies réactionnelles bénignes.

LYMPHOMES NON-HODGKINIEN B

ILS REPRESENTENT 85 % DES LYMPHOMES DE L'ADULTE.

Classification REAL (1994) des lymphomes B :

- **Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphocytaires B :**
  - Lymphome/leucémie lymphoblastique B
- **Tumeurs développées à partir des lymphocytes périphériques B :**
  - Leucémie lymphoïde chronique
  - Leucémie prolymphocytaire B
  - Lymphome lymphoplamsocytique/ macroglobulinémie de Waldenström
  - Lymphome des cellules du manteau
  - Lymphomes folliculaires : grade I à III selon la présence de centroblastes
  - Lymphome ganglionnaire de la zone marginale
  - Lymphome de MALT
  - Lymphome splénique de la zone marginale (+/- lymphome villeux)
  - Leucémie à tricholeucocytes
  - Plasmocytome, myélome multiple
  - Lymphome B à grandes cellules : Centroblastique, immunoblastique, riche en lymphocytes T et en histiocytes, anaplasique
  - Lymphome de Burkitt.

Classification OMS (1999) des hémopathies B :

- **Lymphome / leucémie :**
  - Lymphome/leucémie lymphoblastique B
  - LLC, Leucémie à tricholeucocytes, Leucémie prolymphocytaire B
- **Lymphomes ganglionnaire ou extra-ganglionnaire avec présentation indolente :**
  - Lymphome ganglionnaire de la zone marginale : Lymphome de MALT, Lymphome splénique (+/- lymphome villeux), Lymphomes ganglionnaires (+/- cellules B monocytoïdes)
  - Lymphomes folliculaires : grade I à III selon la présence de centroblastes, cutanés ou digestifs
  - Lymphome des cellules du manteau (forme classique ou blastique)
  - Lymphome lympho-plamsocytique
- **Lymphomes ganglionnaires ou extra-ganglionnaires avec présentation agressive :**
  - Lymphome B à grandes cellules : Centroblastique, immunoblastique, à cellules B riche en cellules T, ou riche en histoicytes, anaplasique, granulomatose
  - Lymphome de Burkitt

Les 5 Lymphomes B les plus fréquents :

- Lymphome diffus à grandes cellules : 30 %
- Lymphome folliculaire : 22 %
- Lymphome de MALT : 8 %
- LLC : 7 %
- Lymphome des cellules du manteau : 6 %

Lymphome	CD_5	CD_{10}	CD_{19} CD_{20} CD_{22}	CD_{23}	CD_{79a}	S-IgD	Génétique
Folliculaire	-	+/-	+	+/-	+	+/-	t(14 ; 18) (80 %) → fusion de bcl-2 avec le gène J_H
Zone marginale	-	-	+	-	+	-	
Manteau	+	-	+	-	+	+/-	t(11, 14)→juxtapose BCL-1 et chaîne lourde Ig → Surexpression de PRAD1
Diffus à grandes cellules	-	-	+		+		Présence de R-bce2

Rappel :

LLC	+	-	+	+	-	+	

S-IgD : immunoglobuline D de surface

2 CAS TYPIQUES DE LYMPHOME B

1-Lymphome folliculaire : exemple typique de lymphome indolent +++
2-Lymphome diffus à grandes cellules B : lymphome agressif +++

LYMPHOME FOLLICULAIRE : EXEMPLE TYPIQUE DE LYMPHOME INDOLENT +++

-Clinique :

- Age médian : 50-60 ans.
- Adénopathies superficielles, disséminées, peu symptomatiques.
- Parfois, atteinte des séreuses.
- Etat général conservé le plus souvent.
- Atteinte splénique et hépatique fréquente (2/3 des cas).

⇒ **Diagnostic avec biopsie ganglionnaire.**

⇒ **Bilan d'extension et préthérapeutique (cf. p. 154).**

Histologie/Immunochimie/Cytogénétique :



- **Histologie :** Architecture folliculaire grâce au réseau de cellules folliculaires dendritiques. Au cours de l'évolution, des zones de sclérose peuvent apparaître. Les follicules sont composés de cellules centro-folliculaires (mélange de centrocytes (au noyau encoché et anguleux) et de centroblastes (au noyau rond, nucléolé et au cytoplasme basophile).
- **Immunochimie :** CD_{10}, CD_{19}, CD_{20}, CD_{22}, CD_{79a}, pas de CD_5 +++, parfois le CD_{23}.
- **Cytogénétique :** translocation t(14 ;18)(q23 ;q21) présente dans 70-80 % des cas (responsable de la fusion du gène bcl-2 avec le gène J_H).

Evolution :

- Croissance lente des adénopathies, peu de symptômes.
- Médiane de survie : 8 ans.
- Bonne réponse à la chimiothérapie mais rechutes constantes de plus en plus rapprochées.
- L'évolution se fait presque toujours vers une transformation en lymphome diffus à grandes cellules agressif → ↑ volume rapide d'une adénopathie, altération de l'état général, LDH ↑↑↑, fièvre...

⇒ **Il faut souvent rebiopsier les adénopathies.**

LYMPHOME FOLLICULAIRE : PRISE EN CHARGE

Critères de mauvais pronostic : (1 critère suffit)

- Altération de l'état général,
- Signes généraux,
- Ganglion > 7 cm,
- Envahissement sanguin,
- Syndrome compressif,
- 3 territoires différents avec ganglion > 3 cm,
- Elévation de la β_2-microglobuline ou LDH.

Présentation	Traitement
Stade localisé	Radiothérapie sur le(les) site(s)
Faible masse tumorale Sans facteurs de mauvais pronostic	Abstention thérapeutique jusqu'au stade de forte masse tumorale (2-3 ans de gagné !)
Forte masse tumorale Facteurs de mauvais pronostic	Sujet de moins de 65 ans : Chimiothérapie type CHOP + INFa
	Sujet âgé : Chlorambucil ou Cyclophosphamide

CHOP : cyclophosphamide+Adriamycine+Onconvin+prednisone

En cas d'échec du traitement, on peut proposer :

- Fludarabine (Fludara®) ou Cladribine (Leustatin®)
- L'intensification par autogreffe est encore en évaluation.

LYMPHOME FOLLICULAIRE : COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

- **Rechutes/progression :** Elles surviennent surtout sur les sites initialement envahis. → Examen clinique, hémogramme, LDH, β2-microglobuline ++++ pour la surveillance.
- **Echapement :** rechute après chimiothérapie → lymphome à grandes cellules.

- **Complications communes :**
  - Hématologiques (aplasie, pancytopénie, leucémie aiguë secondaire, syndrome myéloprolifératif, ...)
  - Digestives, dermatologique, alopécie, psychiatriques, ...

- **Complications spécifiques :**

<table>
<tr><th>Cyclophosphamide</th><th>Adriamycine</th><th>Vincristine</th><th>Radiothérapie</th></tr>
<tr><td>Endoxan®</td><td>Adriablastine®</td><td>Oncovin®</td><td rowspan="4">Stérilité
Hypothyroïdie,
Syndrome Sec,
grêlite radique,
fibrose pulmonaire,
...</td></tr>
<tr><td>Alkylant</td><td>Agent intercalant</td><td>Poison du fuseau</td></tr>
<tr><td>Moutarde azotée</td><td>Anthracycline</td><td>Alcaloïde de la pervenche</td></tr>
<tr><td>Cystite hémorragique,
Néoplasie induite :
(vessie, leucémie aiguë)</td><td>Toxicité cardiaque :

Aiguë
Chronique (dose dépendante)</td><td>Neuropathies,

Complications oculaires,
Bronchospasme</td></tr>
</table>

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B : LYMPHOME AGRESSIF +++

Lymphome diffus à grandes cellules : 60 % des lymphomes agressifs.

Ils surviennent de novo ou par transformation d'un lymphome indolent

(ex. : Syndrome de Richter dans la LLC)

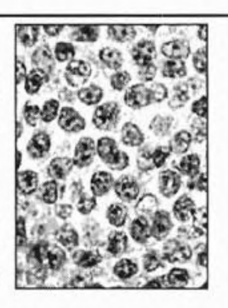
Clinique :

- Atteinte ganglionnaire (75 %)
- Atteinte extra ganglionnaire (30 %) (ORL, estomac surtout)
- Signes généraux fréquents (sueurs, fièvre, perte de poids)

Diagnostic avec biopsie d'un ganglion.

PENSER A LA PONCTION LOMBAIRE +++ en plus du bilan standard.

Histologie/Immunochimie/Cytogénétique :



- Histologie : Proliférations de cellules de grande taille, à noyaux fortement nucléolés et à cytoplasme basophile. Ce sont soit des centroblastes, ou immunoblastes. Le noyau est souvent supérieur à 2 ou 3 lymphocytes.
- Immunochimie : Marqueurs B (CD_{19}, CD_{20}, CD_{22}, CD_{79a}) présents. La majorité expriment l'antigène CD_{45} +++. Les antigènes CD_5 et CD_{10} sont parfois retrouvés. L'expression de la protéine bcl-2 et le pourcentage de cellules en cycle ($Ki\text{-}67^+$) seraient utiles au pronostic.
- Génétique : Anomalies génétiques très fréquentes. La translocation t(14 ;18) est retrouvée chez 30 % des malades et des réarrangements de bcl-6 dans 30 % des cas.

4 formes cliniques :

- Du médiastin
- Intravasculaire : extraganglionnaire, avec des cellules tumorales dans la lumière des vaisseaux (dont le Système nerveux central, la peau, le poumon).
- Des séreuses : épanchement pleural, péricardique, ascite sans masse tumorale détectable. Il est lié à HHV8 (sarcome de Kaposi) dans le cadre d'une immunodépression (VIH+++), les cellules sont souvent co-infectées avec EBV.
- Granulomatose lymphomatoïde : le lymphome infiltre des sites extraganglionnaires (poumon ++), et détruit les vaisseaux.

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B

Facteurs pronostics : score IPI

- Age > 60 ans,
- Stade III/IV,
- LDH élevée,
- Nombre de localisations extra-ganglionnaires,
- *Perfomance status (indice d'activité du patient).*

-Prise en charge de l'adulte de moins de 60 ans :

Présentation	Traitement
Forme localisée (Stade I/II)	Polychimiothérapie 3 cures de CHOP suivie d'une radiothérapie sur la masse initiale
Forme généralisée (Stade III/IV)	Induction par polychimiothérapie CHOP 4 cures Puis : • Entretien par CHOP (6 mois) **OU** • Si facteurs de mauvais pronostics : → consolidation par polychimiothérapie à forte dose → ou intensification avec autogreffe En cas d'atteinte neuro-méningée → (irradiation de l'encéphale à C2 après chimiothérapie intrathécale)

CHOP : Cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone

-Prise en charge de l'adulte de plus de 60 ans :

Etat général	Traitement
Bon	Polychimiothérapie par CHOP (doses pleines ou réduites)
Altéré	Protocole moins nocif : CVP (la guérison est moins probable) Ou si l'état est très fragile : Abstention ou corticothérapie

CVP : Cyclophosphamide + Etoposide + Prednisone

-Complications :

- **Rechutes** : Fréquentes pour les lymphomes agressifs. 15 % par an pendant deux ans, puis la fréquence diminue. Elles surviennent principalement sur les sites initialement envahis.

- **Complications du traitement :**

Cyclophosphamide	Adriamycine	Etoposide -	Vincristine
Endoxan®	Adriablastine®	Etoposide® - Celltop®	Oncovin®
Alkylant	Agent intercalant	Agent intercalant	Poison du fuseau
Moutarde azotée	Anthracycline	Inhibiteur de la topo-isomérase II	Alcaloïde de la pervenche
Cystite hémorragique, néoplasie induite (vessie, LA)	Toxicité cardiaque : • Aiguë • Chronique (dose dépendante)	Toxicité hématologique Alopécie Troubles digestifs Allergies Neuropathie	Neuropathies, Complications oculaires, Bronchospasme

LYMPHOME A CELLULES T

Ils représentent 15 % des LMNH. Ils sont considérés comme de mauvais pronostic.

Classification REAL (1994) des lymphomes B :

- **Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphocytaires T :**
  - Lymphome/leucémie lymphoblastique à précurseurs T
- **Tumeurs développées à partir des lymphocytes périphériques T :**
  - LLC T, Leucémie prolymphocytaire T, leucémie à cellules NK
  - Syndrome de Sezary (mycosis fungoïde)
  - Leucémie à grands lymphocytes granuleux
  - Lymphomes T périphériques sans particularité
  - Leucémie / lymphome à HTLV1
  - Lymphome anaplasique à grandes cellules T CD_{30+}, T ou nuls
  - Lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin

Classification OMS (1999) des hémopathies T :

- **Lymphome / leucémie :**
  - Lymphome/leucémie lymphoblastique à précurseurs T
  - Leucémie prolymphocytaire T, leucémie à cellules NK, Syndrome de Sezary (mycosis fungoïde), leucémie à grands lymphocytes granuleux
- **Lymphomes ganglionnaire ou extra-ganglionnaire :**
  - Lymphome à cellules T, NK ou $\gamma\delta$ (nasal, panniculite sous-cutanée, entéropathie intestinale, hépato-splénique à cellules T $\gamma\delta$
  - Lymphomes périphériques (lympho-épithélioïde, des zones T, angio-immunoblastique)
  - Lymphome à grandes cellules anaplasiques
  - Syndrome lymphoprolifératif cutané à cellule T CD_{30+}
  - Leucémie/lymphome secondaire à une infection par HTLV-1

LYMPHOMES NON-HODGKINIENS CHEZ L'ENFANT

-Lymphomes les plus fréquents :

- Lymphome de Burkitt 65 %
- Lymphomes lymphoblastiques : 25 %
- Lymphomes à grandes cellules 15 % (surtout B)

-Particularités cliniques et histologiques :

- Aspect histologique toujours diffus et de haut grade de malignité
- Agressivité évolutive avec une croissance tumorale très rapide et une dissémination précoce régionale et à distance (moelle osseuse et le système nerveux central ++).

Présentations cliniques :

- **Lymphomes abdominaux :** 45 % des cas (toujours des lymphomes B, souvent des Burkitt). La tumeur peut se révéler par :
  - Une invagination intestinale aiguë,
  - Une augmentation du volume de l'abdomen,
  - Une douleur abdominale avec asthénie franche.

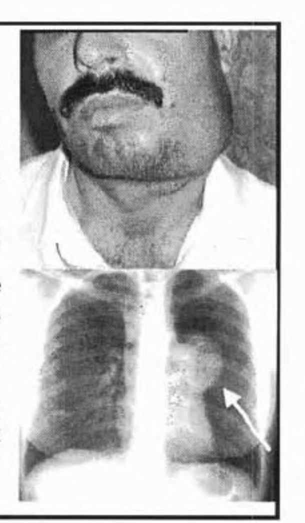
  L'échographie retrouve souvent un épaississement d'une anse digestive avec des masses mésentériques, une ascite, d'autres localisations viscérales.
- **Lymphomes thoraciques :** 25 % (à point de départ thymique, de type lymphoblastique T). Révélés par :
  - Des signes de compression médiastinale,
  - Des adénopathies axillaires,
  - Parfois le tableau est dominé par une asphyxie aiguë.

  La RXT met en évidence une masse médiastinale antéro-supérieure et retrouve l'envahissement intrathoracique. Il y a un risque de décompensation respiratoire (attention à l'AG ++). (Le diagnostic peut être fait par l'examen du liquide pleural, le myélogramme, ou la biopsie d'un ganglion périphérique).
- **Lymphomes ORL :** 15 % (prennent naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer ou au niveau des maxillaires). Ce sont souvent des lymphomes de Burkitt)
- **Lymphomes ganglionnaires périphériques :** 10 %.
- **Autres localisations** (10 %) : osseuses, cutanées, rein, ...

MALADIE DE HODGKIN

Moins fréquent que les LMNH (3/100000), plus fréquent chez les hommes.
A tous les âges mais deux pics : à la 3ème décennie et après 50 ans.

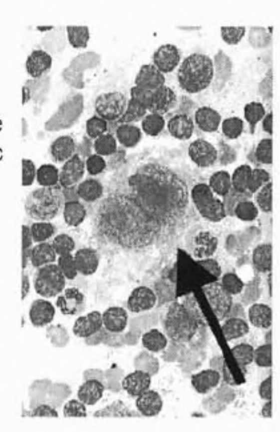
Pas de facteur étiologique clairement identifié pour le moment. Le virus EBV est fréquemment retrouvé dans les cellules des patients atteints de Hodgkin (surtout chez les enfants et toujours chez les patients VIH+). Cependant, les mécanismes impliqués sont encore inconnus.



-Clinique :

- 80 % des cas : adénopathie superficielle sus-claviculaire, axillaire, ou cervicale (> 2 cm, ferme, indolore, non inflammatoire, non compressive, douloureuse après ingestion d'alcool).
- 10 % des cas : opacité médiastinale de découverte systématique le plus souvent. Avec parfois une gène rétrosternale ou des signes de compression. Les adénopathies sont situées surtout dans le médiastin supérieur et antérieur, elles sont asymétriques.
- 10 % des cas : signes généraux (fièvre prolongée, altération de l'état général, sueurs nocturnes), prurit généralisé, splénomégalie, hépatomégalie.

Le Diagnostic est posé comme pour les LMNH : Biopsie du ganglion +++ avec cytologie, histologie, immunologie, caryotype.



-Histologie :

→ Destruction de l'architecture du ganglion

→ Présence de cellules de Reed-Stenberg (cellule géante au cytoplasme abondant, polylobée, pluri-nucléolée) avec CD30, CD15.

-Biologie :

- Syndrome inflammatoire
- Hyperéosinophilie, lymphopénie
- Fréquente anergie tuberculinique.

MALADIE DE HODGKIN

Classification de Lukes Rye :

Prédominance lymphocytaire	10 %	Pas de sclérose, cellules de Stenberg rares, *Il est considéré comme un LMNH B de faible malignité*
Sclérose nodulaire	**75 %**	**Nodules cellulaires limités par des travées de collagène. Sujet jeune, atteinte sus-diaphragmatique**
Cellularité mixte	10 %	Cellules tumorales et lymphocytes, ressemble à un granulome
Déplétion lymphocytaire	5 %	Fibrose, que des cellules tumorales. *Considéré maintenant comme des lyphomes à grandes cellules anaplasiques*

Maintenant, seuls les types 2 et 3 constituent des formes reconnues de maladie de Hodgkin.

Bilan à réaliser devant une maladie de Hodgkin :

- Examen clinique : recherche d'autres adénopathies, séreuses, hépato-splénomégalie, état général (poids +++, taille)...
- Examen ORL : anneau de Waldeyer (amygdale linguale, amygdales palatines, tubulaires, pharyngienne) → examen endoscopique +++
- Radiographie de thorax, TDM cervico-thoraco-abdo-pelvien, échographie abdominale
- Hémogramme (anémie inflammatoire, Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hyperéosinophilie, lymphopénie, thrombocytose)
- VS, LDH, β2-microglobuline, BHC, albumine, β-hCG, Urée, Créatinine
- BOM systématique (envahissement médullaire) +++
- Bilan préthérapeutique (Echographie cardiaque, ECG, Calcémie, fonction rénale...)
- **CECOS :** Cryocongélation du sperme, avant toute chimiothérapie +++
- Sérologie VIH 1 et 2 avec accord du patient : Pronostic péjoratif (stade souvent avancé avec des atteintes viscérales)

⇒ ***Classification d'Ann-Arbor +++***

Diagnostic différentiel :

Il ne se pose qu'avant l'examen histologique. Il faut alors évoquer les étiologies infectieuses (toxoplasmose, VIH, MNI, ...) maladie de système, cancer...

MALADIE DE HODGKIN : PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Facteurs pronostiques :

- Age > 60 ans ou tare viscérale, sexe masculin.
- Présence de signes généraux → Evolutivité de la maladie.
- Stade III ou IV dans la classification d'Ann Arbor.
- Type histologique de déplétion lymphocytaire.
- Index médiatino-thoracique élevé.
- Cellules porteuses du marqueur EMA.
- Mauvaise réponse au traitement.

L'évolution sans traitement est toujours mortelle. L'objectif thérapeutique est donc d'obtenir une **rémission complète** → normalisation clinique, biologique et morphologique pendant au moins 6 mois.

Stade	Pronostic	
	Rémission complète	Survie à 10 ans
I, II	> 95 %	85 %
III A	90 %	70 %
III B, IV	70 %	50 %

Prise en charge d'une maladie de Hodgkin :

Stades	Prise en charge
I, II sus-diaphragmatique	Chimiothérapie ABVD + Radiothérapie locale 40 Gy en mantelet
I, II sous-diaphragmatique	Chimiothérapie ABVD + Radiothérapie locale 40 Gy (Y inversé ou lombo-aortique avec barre splénique)
III A	Chimiothérapie par ABCD ou MOPP/ABV +/- Radiothérapie locale 40 Gy
III B, IV	Chimiothérapie par ABVD ou MOPP/ABV

ABVD : *Doxorubicine + Bléomycine + Vinblastine + Dacarbazine*

MOPP : *Chloréthamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone*

MOPP/ABV : *Chloréthamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone, Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine*

Radiothérapie en mantelet : *médiastin, régions cervicales, sus-claviculaires, axillaires (protection de la moelle cervicale)*

Radiothérapie en Y inversé : *pédicule splénique, aires lombo-aortiques, iiaques et inguinales*

COMPLICATION DU TRAITEMENT DU HODGKIN

Communes à la chimiothérapie et à la radiothérapie :

- Hématologique : cytopénies, leucémie aiguë secondaire, syndrome myélodysplasique, lymphomes malins non-hodgkiniens
- Infections : virales (herpès, zona), bactériennes...
- Digestives : nausées, vomissements +++ → **anti-5HT3**
- Mucite → **bains de bouche**
- Alopécie → port d'un **casque réfrigérant**
- Allergie
- Stérilité : azoospermie secondaire au MOPP → **CECOS** +++, stérilité des ovaires secondaire à la radiothérapie en Y inversée → **transposition des ovaires**
- Ménopause précoce, ménopause précoce avant 30 ans
- Cancers solides secondaires : sein, thyroide, poumons
- Séquelles psychologiques...

Spécifiques :

Adriamycine	Bléomycine	Vinblastine	Dacarbazine	Radiothérapie
Adriablastine®	Bléomycine®	Velbé®	Déticène®	Stérilité, **Hypothyroïdie** → surveiller la TSH, Hyposialie, Syndrome Sec, Péricardite Grélite radique, fibrose pulmonaire, insuffisance cardiaque, troubles de la croissance
Agent intercalant	Agent scindant	Poison du fuseau	Alkylant	
Anthracycline	Antibiotique fragmentant l'ADN	Alcaloïde de la pervenche	Antipurinique	
Toxicité cardiaque • Aiguë • Chronique (dose-dépendante) → ECG, Echo Cœur	Fièvre, fibrose pulmonaire stomatite, Pneumopathie interstitielle	Cytolyse, **neuropathie périph**. toxicité ophtalmologique bronchospasme	Syndrome pseudo-grippal	

CLASSIFICATION D'ANN ARBOR POUR LES LMNH ET LA MALADIE DE HODGKIN

Stade	Description
I	Une seule aire ganglionnaire → I Une atteinte extra-ganglionnaire contiguë unique → IE
II	2 aires atteintes ou plus du même côté du diaphragme → II Si en plus, atteinte extra ganglionnaire de contiguïté → IIE
III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme • III 1 : sous-diaphragmatique : rate, ganglions spléniques, cœliaques, du tronc porte • III 2 : ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques avec ou non une atteinte du III 1
IV	Une atteinte extra ganglionnaire et une ganglionnaire non contiguë 2 atteintes extra-ganglionnaires non contiguës

On rajoute :

- **A** absence de signes d'évolutivité.
- **B** présence de :
  - Fièvre > 38°C pendant 8 j consécutifs ou
  - Sueurs nocturnes ou
  - Perte de poids > 10 % en 6 mois.
- **E** envahissement d'une structure extra lymphatique contigu à un territoire ganglionnaire.
- **X** masse tumorale volumineuse (ganglion > 10 cm, Rapport Médiastin/thorax > 1/3).
- **S** atteinte splénique.

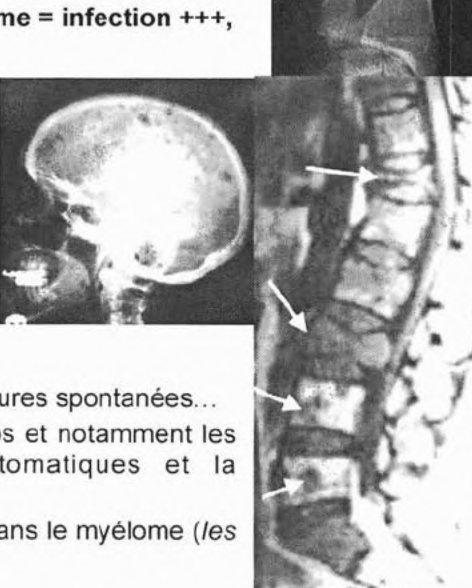
N°166-MYELOME MULTIPLE DES OS

-Définition :

- Hémopathie maligne des lymphomes B liée à une prolifération de plasmocytes tumoraux sous l'influence entre-autre de l'Il-6.
- Incidence : 4/100000, 60-75 ans +++, touche plutôt les hommes.
- Seul facteur de risque connu : exposition aux radiations ionisantes.
- Evolution d'une gamapathie monoclonale.
- Médiane de survie : 3/6 ans.

-Clinique :

- Asymptomatique (20 %),
- Altération de l'état général,
- Douleurs osseuses diffuses ++,
- Fractures pathologiques,
- Insuffisance médullaire (Syndromes anémiques, hémorragies, infections),
- Pas de fièvre → **fièvre + myélome = infection +++,**
- Complications inaugurales.



-Imagerie :

Radiographies :

- Géodes d'ostéolyse,
- Lacunes à l'emporte-pièce (sur le crâne, le bassin, le grill costal),
- Aspect d'ostéoporose diffuse,
- Tassements vertébraux, fractures spontanées...

IRM rachis : plus sensible pour l'os et notamment les atteintes rachidiennes asymptomatiques et la compression médullaire.

La scintigraphie n'a pas d'intérêt dans le myélome (*les lésions sont hypofixantes).*

BIOLOGIE DU MYELOME

VS ↑↑↑ +++ →

Myélome à VS normale :
MM à chaînes légères
MM non sécrétant
MM avec cryoglobulinémie associée

NFS :

- Anémie arégénérative (50 % des cas) +++,

Frottis → Hématies en rouleaux (pseudo-agglutination des GR témoin de la dysglobulinémie)

- Insuffisance médullaire avec pancytopénie

Anémie et myélome :
Insuffisance médullaire
Hémodilution
Insuffisance rénale
Iatrogène
Déficit en EPO par Il-6
Inflammation

CRP, LDH, β_2-microglobuline : intérêt pronostic (*la CRP est liée au taux d'IL-6, les LDH à l'agressivité et la $\beta 2$ à la masse tumorale)*

Recherche de cryogluboline : systématique
Calcémie et albumine : recherche d'une hypercalcémie (et ECG +++)

ECBU : infection urinaire (pronostic rénal)

Myélogramme :

- Infiltrat plasmocytaire médullaire > 10 % (*normale : < 5 %)*
- Caractère dystrophique des plasmocytes ++ (*anomalie de taille, noyau immature, inclusion cytoplasmique, ...)*
- Si la moelle est pauvre, une BOM d'impose. Elle retrouvera l'infiltration plasmocytaire et une hypoplasie myéloïde associée.

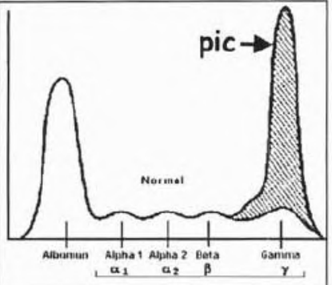
Urée, créatinine, ionogramme urinaire : insuffisance rénale

TS : allongement par thrombopathie (hypo-agrégabilité des plaquettes liée à la présence de l'Ig à leur surface) ou par thrombopénie.
TP, TCA : recherche d'un anticoagulant circulant

Groupe, Rhésus, RAI, sérologies : bilan prétransfusionnel.

EPP et IEPP sériques et urinaires, dosage des immunoglobulines :

- Met en évidence un pic monoclonal étroit +++ avec hyperprotidémie totale, hypoalbuminémie
- **L'immunofixation :** caractérise le type de l'Ig et détermine la chaîne légère : $\kappa >> \lambda$
- **Dosage quantitatif des Ig :** élévation de l'Ig monoclonale et effondrement des autres classes



Type	Fréquence	EPP
IgG	55 %	Pic en γ
IgA	25 %	Pic en β
Chaînes légères	15 %	Hypoγ seule
IgD	<5 %	Pic en γ

- **EPP et IEPP sur urines/24 h :**
  - Retrouvent la chaîne légère du sérum
  - Une protéinurie en rapport avec une glomérulopathie

Diagnostics différentiels du myélome :

Devant une dysglobulinémie monoclonale :

- Waldenström (cf. p. 181) mais il s'agit d'une IgM et la prolifération est lympho-plasmocytaire
- Gamapathie monoclonale bénigne (cf. p. 2)

Devant une atteinte osseuse :

- Ostéoporose, métastase osseuse, tumeur osseuse primitive

Devant une plasmocytose médullaire :

- Elle peut etre observée en réaction à une infection virale, à une cirrhose ou à une connectivite. Dans ces cas, elle est polyclonale.

FACTEURS PRONOSTICS DU MYELOME

-Classification de Salmon et Durie : ++

STADE Masse tumorale	**STADE I** ($<0,6*10^{12}/m^2$)	**STADE II** ($0,6-1,2*10^{12}/m^2$)	**STADE III** ($>1,2*10^{12}/m^2$)
IgG	<50 g/dL	*Ne correspond ni au stade I ni au stade II*	> 70 g/dL
IgA	< 30 g/dL		> 50 g/dL
Hb	> 10 g/dL		< 8,5 g/dL
Lésions osseuses	Pas de lésion		Au moins 3 atteintes
Protéinurie /24h	< 4 g/24 h		> 12 g/dL
Calcémie	< 3 mmol/L		> 3 mmol/L
Critères	Tous les critères présents		Un seul critère suffit

*On précise **A** ou **B** selon la fonction rénale : **A** → Créatinine < 160 µmol/L, B → Créatinine > 160 µmol/L.*

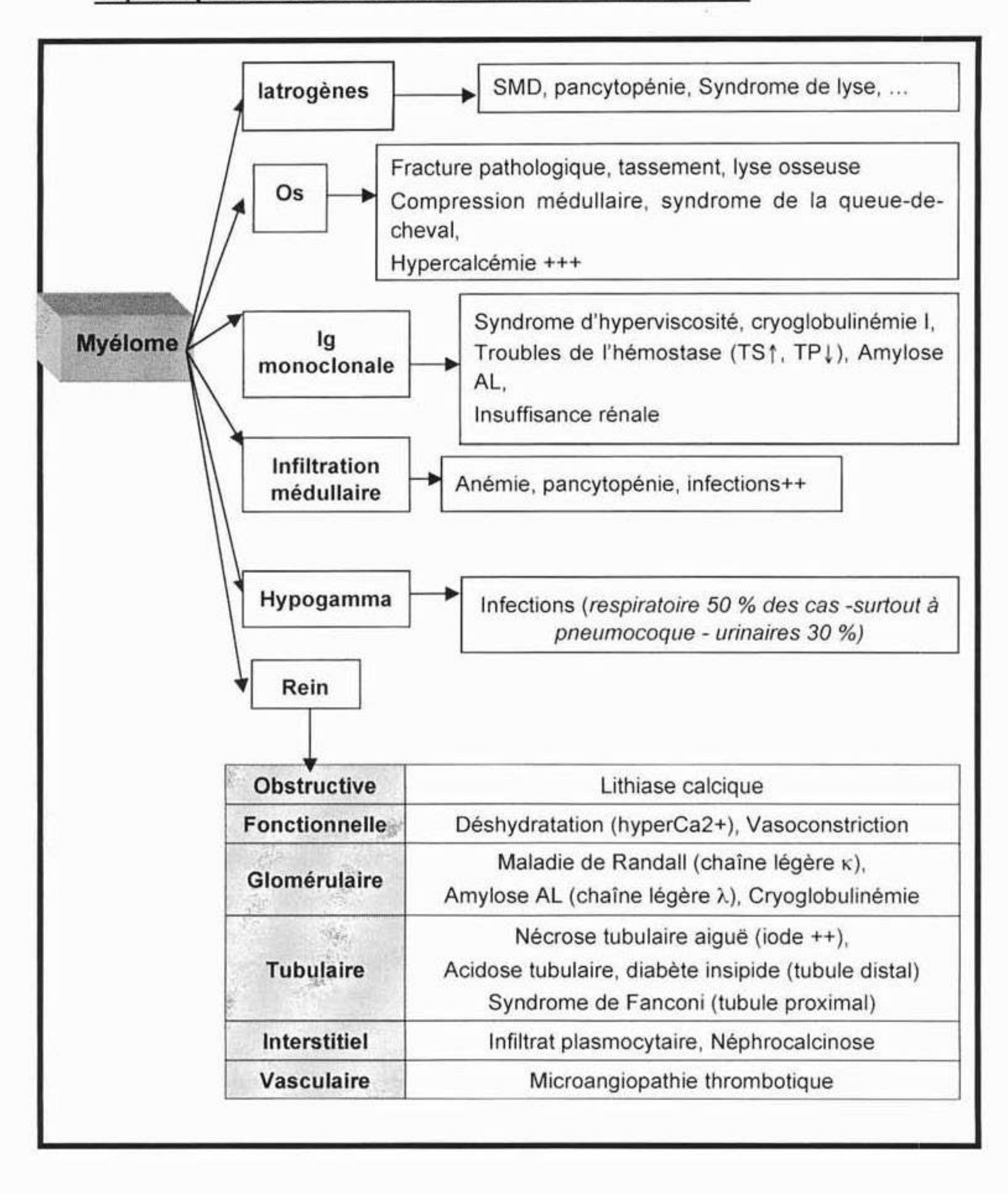
La classification a un **intérêt pronostic :** sous traitement MP, la survie des stades I est supérieure à 72 mois, celle des stades II de 52 mois et celle des stades III de 28 mois.

-Autres facteurs pronostics :

- Age : plus grave chez les personnes âgées (infections, tolérance des traitements), plus agressif chez le jeune.
- Myélome à chaînes légères (amylose et insuffisance rénale),
- Myélome à IgD et IgA : plus graves
- Taux de la β_2-microglobuline, LDH et CRP
- Hypodiploïdie ou la délétion du chromosome 13 : mauvais pronostic
- Réponse au traitement

COMPLICATIONS DU MYELOME

-2 principales causes de décès : infections et IRC +++



Obstructive	Lithiase calcique
Fonctionnelle	Déshydratation (hyperCa2+), Vasoconstriction
Glomérulaire	Maladie de Randall (chaîne légère κ), Amylose AL (chaîne légère λ), Cryoglobulinémie
Tubulaire	Nécrose tubulaire aiguë (iode ++), Acidose tubulaire, diabète insipide (tubule distal) Syndrome de Fanconi (tubule proximal)
Interstitiel	Infiltrat plasmocytaire, Néphrocalcinose
Vasculaire	Microangiopathie thrombotique

-Amylose AL :

- Chaînes légères de type λ et à IgD.
- Diagnostic anatomopathologique sur biopsies des glandes salivaires, Ponction biopsie rénale ou hépatique, graisse sous-cutanée
- Avec coloration au Rouge Congo +
- Atteinte viscérale (cœur +, rein+++, neuropathie, ...).

-Maladie de Randall :

- Chaînes légères de type κ
- Atteinte surtout rénale avec diagnostic à la ponction biopsie rénale : dépôt de chaînes légères
- Sans coloration au rouge Congo +.

-Lésions lytiques :

- Hyperactivité osctéoclastique par sécrétion de cytosines (OAF –*Ostéoclast Activating Factor-*, interleukine 6, TNF, ...) sécrétées par les plasmocytes tumoraux.

-Hypercalcémie :

- Asymptomatique le plus souvent.
- Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Signes neurologiques : troubles de la conscience, asthénie psychique, céphalées, fatigabilité musculaire.
- Soif et polyurie : syndrome polyuro-polydispsique, acidose hypochlorémique.
- Coliques néphrétiques.
- ECG : raccourcissement du QT, tachycardie, allongement du PR, troubles du rythme supra-ventriculaire.
- ***En cas d'hypercalcémie majeure > 4 mmol/L.***
  - *Agitation, délire, coma, Vomissements +++, douleur abdominale +++*
  - *Déshydratation majeure, insuffisance rénale aiguë*
  - *Risque d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire.*

FORMES CLINIQUES DU MYELOME

A côté de la forme classique, on décrit :
Myélome indolent (5 %) : l'état clinique est stable longtemps sans traitement. Pas d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie, ... La surveillance s'impose de toute façon.

Myélome à chaînes légères : (15 %). Il n'existe pas d'hyperprotidémie ni d'élévation de la VS, mais une hypogammaglobulinémie. On retrouve des chaînes légères λ ou κ. L'atteinte rénale est fréquente. La survie est moins bonne en cas de myélome à chaînes λ.

Myélome non excrétant : (2 %) l'Ig synthétisée n'est pas excrétée. Il n'y a donc pas de syndrome protidique dans le sang ou dans les urines. On retrouve l'Ig monoclonale au sein des plasmocytes dans la moelle.

Leucémie à plasmocytes : c'est un tableau de leucémie aiguë : hyperleucocytose, plus de 20 % de plasmocytes dans la moelle et plus de 2×10^9 plasmocytes dans le sang. Les atteintes extra-osseuses (foie, rate, ganglions, digestives) sont fréquentes.

Plasmocytome solitaire : il s'agit d'une lésion le plus souvent osseuse mais parfois ORL (cavum, amygdale, fosses nasales), ganglionnaire, digestive, ... Le diagnostic sera posé par la biopsie et l'étude histologique : excrétion d'une Ig monoclonale. Dans le sang, il n'y a pas d'hypogammaglobuline et le myélogramme est normal. L'évolution se fait le plus souvent vers l'apparition d'un myélome multiple. Cette forme clinique peut s'intégrer dans un POEMS syndrome.

POEMS Syndrome :
Polyneuropathie
Organomégalie
Endocrinopathie
Ig monoclonale
Signes cutanés

PRISE EN CHARGE DU MYELOME MULTIPLE

Stade I	Abstention thérapeutique et surveillance
Stades II ou III Age < 65 ans	Traitement intensif avec autogreffes de cellules souches périphériques après polychimiothérapie (VAD **Vincristine®** *(0,4 mg/Kg/j IV de J1 à J4)*, **Adriamycine** *(adriablastine 9 mg/m²/j de J1 à J4)*, **Dexaméthasone** *(20 mg matin et soir 3 cures de 4 jours)* pour 3 cures.
Stades II ou III Age > 65 ans	Traitement par schéma d'Alexanian (MP : **Alkéran** *(0,25 mg/Kg/j per os pendant 5 jours) et* **Prednisone** *(2 mg/Kg/j per os pendant 5 jours), une cure toutes les 6 semaines pour 12 cures.*

<u>En cas de rechute/résistance primaire :</u>

- Après protocole MP → protocole VAD
- Après protocole VAD → protocole MP à forte dose parfois avec Endoxan® ou Thalidomide +++ *(effets indésirables : somnolence, troubles digestifs, neuropathie, tératogène)* associé à la dexaméthasone,

A part :

- Rarement : allogreffe chez le sujet jeune (< 45 ans) et en cas de donneur HLA compatible : les résultats sont meilleurs qaund la greffe vient en consolidation après un chimiothérapie par VAD qui a été efficace.

Prévention et traitement des complications :

Anémie	EPO (Eprex®), transfusions (attention à l'hyperviscosité)
Infection	Traitement étiologique, Antibiothérapie, prévention par vaccination contre le pneumocoque. En cas d'effondrement des Ig, on peut réaliser des perfusions d'immunoglobulines.
Douleur	Antalgiques majeurs, Biphosphonates
Insuffisance rénale	Traitement symptomatique, attention aux PdC iodés +++ Assurer une hyperhydratation.
Hypercalcémie	Hyperhydratation, Calcitonine, Biphosphonates, Corticothérapie intraveineuse, Lasilix®, Dialyse
Hyperuricémie	Diurèse alcaline, Fasturtec® (rasburicase), Zyloric®
Epidurite / Compression médullaire	IRM, traitement chirurgical ou radiothérapie

TRAITEMENT DU MYELOME

Efficacité du traitement :

- Melphalan-Prednisone : 50-60 % de réponse, PAS de rémission complète
- Protocole VAD : Meilleurs résultats que Mélphalan-prédnisone en première intention, 50 à 75 % de réponse pour les rechutes et 30 % pour les formes réfractaires
- Autogreffe de moelle : 40 % de rémission complète, 60 % de survie à 3 ans. Chez les personnes de moins de 60 ans, elle apporte un bénéfice de vie par raport à la chimiothérapie seule.
- Allogreffe de moelle : permet des rémissions prolongées et des guérisons. La mortalité atteint 30 %.

Complications du traitement :

- Melphalan-Prednisone :
  - Peu de vomissements, pas d'alopécie ni de mucite.
  - Myélotoxicité ++ → contrôle de NFS toutes les 2 semaines.
- Protocole VAD :
  - Peu émétisant → injection de Primpéran® (métoclopramide)
  - Alopécie modérée
  - Mucite → bains de bouches
  - Myélotoxicité modérée → NFS tous les 15 jours
  - Toxicité neurologique (paresthésies, déficit musculaire) → ne pas mettre de Vincristine en cas de troubles neurologiques.

Adriamycine	Bléomycine	Vinblastine
Adriablastine®	Bléomycine®	Velbé®
Agent intercalant	Agent scindant	Poison du fuseau
Anthracycline	Antibiotique fragmentant l'ADN	Alcaloïde de la pervenche
Toxicité cardiaque : • Aiguë • Chronique (dose-dépendante) → ECG, Echo Cœur	Fièvre, Stomatite, Fibrose pulmonaire, Pneumopathie interstitielle	Cytolyse, **Neuropathie périphérique**, toxicité ophtalmologique, bronchospasme

Notes personnelles :

MALADIE DE WALDENSTROM

-Définition :

- Syndrome lympho-prolifératif chronique secondaire à une prolifération clonale de lymphocytes B (plasmocytaires) sécrétant une IgM monoclonale.

-Diagnostic :

- Terrain : pas d'étiologie connue, pic de fréquence : 60 ans, touche plutôt les hommes.
- Etat général : altéré parfois mais pathologie asymptomatique le plus souvent → découverte sur une VS.
- Syndrome tumoral : Hépato-splénomégalie (40 %), adénopathies superficielles (30 % des cas).
- Syndrome d'hyperviscosité +++ (céphalées, phosphènes, hypoacousie, vertiges, épistaxis...).
- Infiltration médullaire → insuffisance médullaire (Syndromes anémique, hémorragique, infectieux).
- Neuropathie périphérique (liée à l'immunoglobuline, l'hyperviscosité, la cryoglobulinémie).
- PAS de lésions osseuses +++ (Diagnostic différentiel avec le Myélome multiple à IgM).

-Biologie :

- Anémie :
  - Normochrome, normocytaire, aggravée par l'hémodilution
  - Globules rouges en rouleaux
- Test de Coombs souvent positif
- VS ↑ (sauf en cas de cryoglobulinémie)
- EPP : Pic monoclonal en γ de type IgM avec chaîne légère κ dans 80 %. L'aspect peut être étalé car l'IgM est très visceuse
- β_2-microglobuline : augmentée (30 % des cas)
- Myélogramme :
  - Richesse normale, infiltrat lymphoïde polymorphe > 30 %
  - Cellules lympho-plamocytaires ++, quelques plasmocytes
  - Excès d'Eosinophiles et de mastocytes
- TS : allongé par thrombopathie
- Complément : normal sauf en cas de cryoglobulinémie

Les biopises médullaires ou ganglionnaires n'ont d'intérêt qu'en cas de doute diagnostique ou de moelle hypocellulaire.

-Evolution de la maladie de Waldenström :

Lente et chronique → médiane de vie : 10 ans.
Principales causes de décès : cancers secondaires et infections.
Facteurs de mauvais pronostic : âge > 65 ans, présence d'une cytopénie, élévation de la β_2-microglobuline, hypoalbuminémie.

-Complications de la maladie de Waldenström :

- Neurologiques : neuropathie périphérique
- Infections ++
- Amylose AL → hépatomégalie, nsignes neurologiques, manifestations
- Hyperviscosité +++ : fond d'œil (*courants granuleux du flux sanguin et hémorragies rétiniennes, œdème papillaire, dilatations veineuses)*
- Rénales : moins fréquentes que dans le myélome
- Cryoglobulinémie de type I à IgM (15 % des patients) :
    - Syndrome de Raynaud, Arthralgies, Vascularite
    - Complément ↓, C4 ↓, C3 Nl
- Anémie :
    - Auto-immune à Anticorps froids (10 % des patients)
    - Insuffisance médullaire (myélofibrose, chimiothérapie, infiltration)
- Hémorragies secondaires à :
    - Thombopénie → insuffisance médullaire ou auto-immune
    - Thrombopathie
    - Diminution des facteurs de la coagulation par formation de complexes avec l'anticorps
- Transformation en lymphome de haut grade de malignité de très mauvais pronostic (*comme le Richter dans la LLC*).

Traitement de la maladie de Waldenström :

Forme asymptomatique :

- Abstention thérapeutique et Surveillance

Forme symptomatique : (masse tumorale, asthénie, hyperviscosité, ...)

- Chimiothérapie :
  - Cholrambucil (Chloraminophène®) +++
  - En cas de rechute ou de résistance → Fludarabine IV
  - Dans de rares cas, on peut prescire des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab-Mabthéra®).

- Traitement symptomatique :
  - Si hyperviscosité → Plasmaphérèse en urgence
  - Cytopénie auto-immune → corticothérapie voire splénectomie
  - Anémie → transfusion sauf si hyperviscosité ++++
  - Infections → antibiothérapie.
- Surveillance.

CHIMIOTHERAPIE

Bilan pré-cure :

Clinique :

- Etat général, poids, Karnofsky
- Syndrome tumoral
- Recherche de foyer infectieux ++ → Eradication préalable
- Complications des cures précédentes.

Biologie :

- NFS, plaquettes, Groupe, Rhésus, RAI
- Syndrome de lyse : Ionogramme Sanguin (hyper K+, hyper phosphorémie), uricémie, créatinémie, urée
- Bilan hépatique, Albuminémie, TP.

Imagerie : Echographie cardiaque

ECG

CECOS si radiothérapie ou chimiothérapie hypo-fertilisante

ALD 30 : 100 %

Prise en charge psychologique.

Préparation de la cure :

- PAC à poser.
- Prévention de la lyse :
  - Hyperhydratation, Alcalinisation
  - Uricozyme®
- Anti-émétisant : inhibiteur du récepteur 5-HT3 : Zophren®
- Si utilisation d'Endoxan® ou Holoxan → Mesna® pour la protection vésicale + hyperhydratation
- Si utilisation d'aracytines → collyres anti-inflammatoires et larmes artificielles
- Casque froid pour alopécie (attention aux localisations cutanées des hémopathies)
- Prescription de vitamine B9 surtout si méthotrexate
- Surveillance +++

TOXICITE DES CHIMIOTHERAPIES – INDICATIONS PRINCIPALES

CLASSE	NOM - DCI	INDICATIONS	TOXICITE PRINCIPALE
INTERCALANTS	Adriamycine® - Doxorubicine Adriablastine® - Doxorubicine Cérubidine® - Daunorubicine Farmorubicine® - Epirubicine	Leucémies aiguës, lymphomes, Hodgkin, myélomes	Cardiaque, moelle osseuse, tube digestif, nécrose si extravasation
ALKYLANTS	Endoxan® - cyclophosphamide	Lymphome non-hodgkinien, maladie de Hodgkin, LAL	Moelle osseuse, vessie
	Alkéran® - Melphalan	Myélome	Moelle osseuse, tube digestif
	Chloraminophène® - chlorambucil	Syndrome lymphoprolifératif, LLC	Peau
	Natulan® - Procarbazine	Lymphome non-hodgkinien, maladie de Hodgkin	Moelle osseuse
	Déticène® - Dacarbazine	Lymphome non-hodgkinien, maladie de Hodgkin	Moelle osseuse
	Cisplatyl® - Cisplatine	Lymphome non-hodgkinien	Rein, tube digestif, système nerveux
ANTIMETABOLITES	Méthotrexate® - Méthotrexate	Lymphome non-hodgkinien, LAL	Rein, système nerveux, moelle osseuse
	Aracytine® - Cytarabine	LAM, LAL, Lymphome non-hodgkinien	Moelle osseuse, système nerveux, tube digestif
	Hydréa® - Hydroxyurée	Syndrome myéloprolifératif	Moelle osseuse, peau
	Purinéthol® - 6-mercaptopurine	LA, syndrome myéloprolifératif	Moelle osseuse
	Fludara® - Fludarabine	LLC	Moelle osseuse, immunosuppression
POISON DU FUSEAU	Edisine® - Vindésine Oncovin® - Vincristine Velbé® - Vinblastine Navelbine® - Vinorelbine	Lymphome non-hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie aiguë lymphoblastique	Neuropathie périphérique Moelle osseuse
AGENTS SCINDANTS	Bléomycine® - Bléomycine	Lymphome non-hodgkinien, maladie de Hodgkin	Choc anaphylactique, poumon
DIVERS	Vépéside® - Etoposide	Lymphome non-hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie aiguë	Tube digestif, moelle osseuse, leucémie secondaire

AUTOGREFFE / ALLOGREFFE

GREFFE ALLOGENIQUE = Allogreffe : transfusion des cellules souches d'un autre individu HLA compatible donneur sain.

Intérêts : le traitement myéloablatif (chimiothérapie + radiothérapie) à doses toxiques permet une efficacité plus importante sur la pathologie tumorale. De plus le système immunitaire greffé étant différent, il existe deux effets immunothérapiques du greffon contre la tumeur (cellules tumorales résiduelles) et du greffon contre l'hote (cellules somatiques). C'est ce dernier effet greffon contre l'hote qui explique la lourde morbidité des greffes allogéniques.

Recueil des cellules souches

Le donneur

Il faut une compatibilité des systèmes HLA (IA, IB, IIDP, IIDQ et IIDR)

Chez la fratrie : 25 % de chance d'avoir un donneur compatible. Les donneurs non apparentés peuvent également être utilisés s'ils sont compatibles.

Pour les allogreffe ou les autogreffes. Sous AG, asepsie, Ponction de la crête iliaque postérieure.

Selon les besoins, la moelle peut subir :

- Filtration
- Désérythrocytation
- Déplasmatisation
- Concentration
- Congélation

Prélèvement :

Moelle osseuse → sous AG, ponctions multiples des os plats (crête iliaque, sternum) pour obtenir environ 3×10^8 de cellues souches par Kg de poids du receveur afin de reconstituer son hématopoïèse.

Sang périphérique → injection pdt 5 jours de facteurs de croissance. Elle entraîne une mobilisation des cellules souches qui sont ensuite recueillies par cytaphérèse. 2 ou 3 cytaphérèses peuvent être nécessaires.

Sang de cordon → riche en cellules primitives avec un potentiel d'explansion plus radide. De plus le système immunitaire étant immature, les critères de compatibilité sont moins stricts. Elles sont utilisées en pédiatrie.

Transfusion = greffe

Mesures de prévention de l'infection

Les patients sont en aplasie à partir du conditionnement →

- Isolement dans chambre à flux laminaire ou à pression positive
- Soins en condition de stérilité
- Décontamination digestive par antibiotique et antifongique
- Surveillance +++
- En cas de fièvre → cf. neutropénie fébrile p. 38)
- Transfusion globulaire si Hb < 8,5 g/dL
- Transfusion plaquettaire si < 10000/mm^3 ou en cas de saignement
- Vaccination à distance de la greffe et des traitemtns immunosuppressuers en évitant les vaccins vivants.

Préparation du receveur

= Conditionnement :

Il a un effet :

- Myélo-ablatif
- Immunosuppresseur
- Anti-tumoral

Il associe selon les protocoles :

- Polychimiothérapie dont Endoxan®
- Irradiation corporelle totale (de 8 à 15 Gy en une journée)

Ces protocoles sotn très toxiques chez les patients de plus de 50 ans → conditionnement non myélo-ablatif à base de fludarabine ou irradiation corporelle totale à faible dose. Ainsi on peut étendre les indications des greffes jusqu'à 70 ans.

Sortie d'aplasie :

On parle de sortie d'aplasie après 2 jours avec des PNN > 500/mm^3.

Elle survient en moyenne après 13 jours postgreffe.

L'injection de G-SCF accélère la sortie d'aplasie.

La reconstitution immunitaire est beaucoup plus tardive (notamment à cause des traitements associés : corticoïdes, ciclosporine, ...). Le déficit immunitaire perdure plusieurs années.

Risques de la greffe :

GVH : maladie du greffon contre l'hôte. Survient dans 30 à 50 % des greffes allogéniques. Elle est prévenue par des immunosuppresseurs (Cyclosporine, méthotrexate) et les corticoïdes.

GVH aiguë (au cours des 100 premiers jours) → rash, érythème, diarrhée, élévation de la bilirubine conjuguée, cholestase, fièvre, nausées, vomissements, ... Elle entraîne également une dénutrition majeure et des risques infectieux +++

GVH chronique (après 100 jours post-greffe) → fibrose, sclérodermie, photo-sensibilisation, cholestase, syndrome sec, diarrhée, malabsorption, bronchiolite oblitérante, ...

GVL : greffon contre leucémie. Limite la récidive de la leucémie.

Rejet : 5 à 10 % des allogreffes.

Infections +++ (conditionnement, GVH, ...)

Effets indésirables du conditionnement :

Selon la chimiothérapie : infections (aplasie), Cyclophosphamide (cystite hémorragique, trouble du rythme, péricardite), syndrome de lyse, mucite, allergie, maladie veino-occlusive du foie, stérilité +++

Irradiation totale : convulsion, fièvre, troubles digestifs, trouble de croissance chez l'enfant, stérilité définitive, pneumopathie interstitielle, hypothyroïdie, mucite, érythème, fibrose pulmonaire, toxicité coronaire, tumeurs secondaires

Principaux résultats des greffes allogéniques :

- LAM : après une rémission complète, la greffe allogénique donne une guérison dans 40 à 60 % des cas. Elle reste le traitement de référence des patients jeunes avec un donneur HLA compatible.
- LAL : la chimiothérapie permet la guérison des enfants le plus souvent. La greffe est donc indiquée en cas de rechute suivie d'une rémission complète.
- LMC : c'est le seul traitement curatif. La survie atteint 70 % après une greffe réalisée pendant la phase chronique.

GREFFE AUTOLOGUE = **autogreffe** dans le cadre d'une **intensification thérapeutique :** transfusion des cellules souches du patient. Elle a l'avantage de ne pas exposer le receveur à un conflit immunitaire de rejet. En contrepartie, cette greffe ne permet pas d'obtenir un effet thérapeutique (greffon contre tumeur). Son intérêt réside principalement dans le fait que la chimiothérapie peut être utilisée à des doses toxiques. Les principales indications des greffes autologues sont :

- Lymphomes malins non-hodgkiniens → si la présentation initiale comporte des facteurs de mauvais pronostique, en cas de rechute ou de rémission partielle après une chimiothérapie
- Maladie de Hodgkin → réfractaire à la chimiothérapie de première intention ou en cas de rechute
- Myélome multiple → en première ligne chez un patient de moins de 65 ans, pour une intensification de traitement chez des patients sélectionnés.
- LAL / LAM → après une rémission complète
- Certains cancers solides (cancer du testicule, neuroblastome, ...)

Recueil des cellules souches

Transfusion = greffe

Préparation du receveur

Périphériques :
Après stimulation des cellules souches par une chimiothérapie aplasiante et du G-CSF
→ Prélèvement avec cytaphérèse.

Selon les besoins, la moelle peut subir :
- Filtration et congélation
- Séparation des cellules tumorales des cellules souches

Mesures de prévention de l'infection
Les patients sont en aplasie à partir du conditionnement →
- Isolement dans chambre à flux laminaire ou à pression positive
- Soins en condition de stérilité
- Décontamination digestive par antibiotique et antifongique
- Surveillance +++
- En cas de fièvre → cf. neutropénie fébrile p. 38)
- Transfusion globulaire si Hb < 8,5 g/dL.
- Transfusion plaquettaire si < 10000/mm^3 ou en cas de saignement

= Conditionnement :

Il associe selon les protocoles :
- Polychimiothérapie choisie selon la pathologie initiale (à base d'alkylants)

Risques de la greffe :

Infections +++ (conditionnement, ...)
Immunodépression : plus courte qu'après une allogreffe

Jamais de GVH ni de GVL
La mortalité est faible : 3 %

Sortie d'aplasie :
Plus rapide qu'avec une allogreffe : 10-11 jours.

Effets indésirables du conditionnement :
cf. allogreffe

TRAITEMENT

N°178-TRANSFUSION SANGUINE ET PRODUITS DERIVES DU SANG

DIFFERENTS TYPES DE PRODUITS SANGUINS LABILES

	Contenu	Obtention
Culot globulaire	➢ 40 g d'Hb ➢ Ht : 50-70 % Augmente d'1 point l'Hb du malade et de 2 % l'hématocrite	A partir d'un don de sang total
Concentré plaquettaire standard	> 0, 5.10^{11} plaquettes	A partir d'un don de sang total
Concentré plaquettaire d'aphérèse	> 2.10^{11} plaquettes	Avec séparateur de cellules
Plasma frais congelé	F VIII > 0, 7 UI/mL	Prélèvement par plasmaphérèse
Concentré de granulocytes d'aphérèse	> 2.10^{10}	Séparateur de leucocytes

DIFFERENTS TYPES DE PRODUITS SANGUINS LABILES

CULOTS GLOBULAIRES		
Type	**Description**	**Indication**
Déleucocyté	Prévention de l'allo-immunisation antileucoplaquettaire (Ag HLA), diminution du risque de transmission de virus intraleucosytaire	**Toujours** Obligatoire depuis le 1[er] avril 1988
Irradié	Bloque les mitoses des leucocytes pour prévenir la GVH chez l'immunodéprimé	Greffe de moelle, patients immunodéprimés, déficit immunitaire congénital, chimiothérapie, transfusion in utéro, chez le prématuré
Standard	Détermination du groupe ABO et du Rhésus D.	**Toujours**
Phénotypé	Détermination de C, c, E, e, Rh D, Kell	Femme < 45 ans, patients déjà allo-immunisés, patients polytransfusés
Phénotype élargi	On détermine en plus Dufy, Lewis, ...	
Compatibilisé	Vérification au laboratoire avant la transfusion de la compatibilité entre la poche et le malade	Pour les malades avec des RAI positifs, des ATCD de transfusions inefficaces ou d'hémolyse intra-vasculaire
Déplasmatisé	Elimination des protéines résiduelles qui prévient les réactions allergiques à ces protéines	Déficit congénital en IgA, hémophilie avec Ac anti-VIII acquis, ATCD d'anaphylaxie post-transfusionnelle

DIFFERENTS TYPES DE PRODUITS SANGUINS LABILES

CONCENTRES PLAQUETTAIRES		
Type	**Description**	**Indication**
Déleucocyté	Prévention de l'allo-immunisation antileucoplaquettaire (Ag HLA), diminution du risque de transmission de virus intraleucosytaire	**Toujours**
Phénotypé	Tient compte de l'Ag HLA de classe I et des Ag HPA	
Standard	Moins concentré, issus d'un donneur au cours d'un don de sang total	Souvent plusieurs poches sont nécessaires (1 poche pour 10 kilos → 6 à 8 poches nécessaires
D'aphérèse	Réduit : • Le nombre de donneurs • Le risque d'allo-immunisation dans le HLA ou HPA • Le risque infectieux	A toujours privilégier en cas de transfusions itératives
Compatibilisé	**cf. Culots globulaires**	
Irradié		
Déplasmatisé		

PLASMA FRAIS CONGELE		
Type	**Description**	**Indication**
Déleucocyté	Prévention de l'allo-immunisation antileucoplaquettaire (Ag HLA), diminution du risque de transmission de virus intraleucosytaire	**Toujours**
Sécurisé	Quarantaine de 120 jours et nouveau contrôle sérologique du donneur	
Solidarisé	Association à la transfusion d'un concentré globulaire du même donneur	
Viro-atténué	Traité par un solvant détergeant pour éliminer les virus envellopés	

INDICATIONS DES PRODUITS SANGUINS LABILES

- **Culots globulaires :**
  - Anémie aiguë (si Hb < 7 d/dL, dès 10 g/dL avec un patient aux ATCD cardio-vasculaires)
  - Anémie chronique : pas si Hb > 10 g/dL, transfusion si Hb < 6 g/dL
  - AHAI : inefficace donc uniquement en cas d'intolérance clinique

$$\textbf{Nb de culots à transfuser} = \frac{(\text{Volémie du patient} \times 100).(Hb_{finale} - Hb_{initiale})}{\text{Qté d'Hb contenue dans les culots}}$$

- **Concentrés plaquettaires standards ou d'aphérèse :**
  - Acte invasif avec thrombopénie < 50000/mm^3 (ophtalmo, neuro-chirurgie : il faut 100000 plaquettes)
  - Prophylaxie en cas de thrombopénie centrale pour avoir des plaquettes > 10000/mm^3
  - En cas de thrombopénie périphérique, indications rares sauf en cas d'hémorragie sévère

  Posologie : en général → une poche par 10 kilos de poids corporel.

- **Plasma frais congelé :**
  - CIVD,
  - Coagulopathie de consommation,
  - Hémorragie grave avec déficit global des facteurs de la coagulation,
  - Déficits rares en facteurs de la coagulation.

- **Concentré de granulocytes d'aphérèse :** (très rarement utilisé)
  - Neutropénie centrale < 200 PNN avec infection très sévère en complément du traitement anti-infectieux.

PRODUITS SANGUINS STABLES

-Points communs de ces médicaments dérivés du sang :

- Conservation de 1 à 3 ans
- Pas de compatibilité immunologique
- Chaque unité est issue d'un pool de plasma
- Quasiment pas de risque viral.

-Produits disponibles et indications :

- **Albumine humaine** (à 4 % ou 20 %) :
  →Indication : hypoprotidémie avec déficit oncotique, cirrhose,
- **Immunoglobuline polyvalente :**
  →Indication : diminution immunité humorale, immunomodulation
- **Immunoglobuline spécifique** :
  - En IV : anti-D, anti-HBs
  - En IM : anti-HBs, anti-tétanique, anti-rabique
- **Fraction coagulation** d'origine humaine concentrée de :
  - F VIII → Hémophilie A
  - F IX → Hémophilie B
  - Willebrand → Maladie de Willebrand
- Le **fibrinogène** → déficit
- **L'antithrombine III** → déficit
- **L'α-1 antitrypsine** → déficit
- **Colle biologique** → suture, hémostase.

IMMUNOLOGIE TRANSFUSIONELLE : TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

Système ABO :

Idéalement on transfuse du sang isogroupe+++, sinon :

→AB est receveur universel

→O est donneur universel

En cas de grossesse ou d'allogreffe de moelle, la poche doit être compatible avec le receveur et le fœtus/le donneur des cellules souches.

Receveur	Donneur(s) possible(s)
A	A, O
B	B, O
O	O
AB	A, B, O

Détermination du groupe sanguin : sur 2 déterminations sur 2 prélèvements différents
Repose sur deux tests :

- **Beth-Vincent** (ou épreuve globulaire) → recherche les Ag présents sur les hématies grâce à des sérum avec des anticorps anti-A, anti-B et anti-AB
- **Simonin** (épreuve plasmatique) → recherche les anticorps présents dans le sérum avec des hématies tests portant les antigènes A ou B.

Système Rh D :

- 15 % de Rh-.
- Un patient Rh + peut recevoir du sang Rh + ou Rh-.
- Il faut transfuser avec des culots globulaires compatibles pour le Rh D à toutes les femmes non ménopausées et Rh D- pour prévenir une immunisation materno-fœtale.
- Si on transfuse du sang Rh D+ à un Rh D- : Faire des RAI pour vérifier l'absence d'Ac anti-D qui hémolyseraient la transfusion et refaire des RAI après la transfusion.

Il existe d'autres systèmes antigéniques : Lewis, P1, Duffy, Kell, Kidd, ...

IMMUNOLOGIE TRANSFUSIONELLE : ANTICORPS IRREGULIERS

Anticorps contre les Antigènes du groupe sanguin :

Type	Description
Réguliers	Partagé par toute la population
Irrégulier	Partagé par quelques individus
Naturels	Anticorps présents sans aucune stimulation antigénique auparavant
Immuns	Anticorps acquis à la suite d'une stimulation antigénique

- Ac anti-A ou anti-B : Anticorps **réguliers naturels**
- Ac anti-Le^a (système Lewis) : Anticorps **irrégulier** (0,5 % de la population) et **naturel**
- Ac anti-D : Anticorps **irrégulier immuns** → c'est ce genre d'Anticorps que l'on recherche avec les RAI +++ (Allo-Anticorps dirigés contre des Antigènes érythrocytaires autres qu'ABO)

Délai de validité des RAI avant une transfusion :

Contexte	Délai des RAI
Pas d'ATCD de transfusion ou de grossesse les 6 derniers mois	3 semaines
Transfusion ou grossesse entre 1 et 6 mois	3 jours
Transfusion il y a moins d'un moins **Grossesse en cours**	24 heures

Si le patient a des RAI +

→ Détermination des phénotypes érythrocytaires de la poche, phénotype étendu si au moins un autre Antigène érythrocytaire.

- Epreuve de compatibilité au laboratoire entre sang du receveur et sang de la poche, délai de validité : 3 jours ou 1 jours si transfusion récente.

→ Après une transfusion, il faut refaire des RAI au 15ème jour.

IMMUNOLOGIE TRANSFUSIONELLE : TRANSFUSION DE PLAQUETTES

Groupes sanguins plaquettaires :

Antigènes communs à d'autres cellules sanguines :

- Antigène ABO : les plaquettes portent sur leur membrane les antigènes A et B dont l'expression est faible et variable entre les individus. Si le receveur possède des anticorps anti-A ou anti-B immuns (++), on peut avoir une inefficacité transfusionnelle.
- Le groupe Rh : n'est pas exprimé sur les plaquettes.
- Antigène HLA de classe I : l'allo immunisation anti-HLA peut être fœto-maternelle, post-transfusionnel, post-transplantation. (20 % des femmes sont immunisées après la deuxième grossesse).

Antigène spécifique plaquettaire :

- Human platelet Antigène (HPA) de 1 à 5 : portés par les glycoprotéines majeures de la membrane plaquettaire. L'antigène HPA-1b est le plus souvent responsable.

Règles transfusionnelles :

- Pas de compatibilité ABO nécessaire (très peu de GR dans les concentrés plaquettaires).
- Le plasma de la poche peut contenir des Ac anti-A ou anti-B donc risque d'hémolyse des globules rouges du receveur.
- Le receveur peut avoir beaucoup d'anticorps anti-A ou anti-B → moindre efficacité de la transfusion plaquettaire.
- En cas de transfusion Rh D+ chez un patient Rh D- : injection d'Ig anti-D *(pour les quelques hématies présentes dans la poche).*
- Le HLA-I est présent sur les plaquettes → allo-immunisation possible → baisse du rendement transfusionnel des plaquettes (rare depuis la déleucocytation systématique).
- Les plaquettes présentent le HPA : allo-immunisation possible.

IMMUNOLOGIE TRANSFUSIONELLE : TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELE

Receveur	PFC d'un donneur
A	AB, A
B	AB, B
O	AB, O
AB	AB

IMMUNOLOGIE TRANSFUSIONELLE : CONCENTRE DE GRANULOCYTES

Groupes sanguins granulocytaires :

- Antigène commun à d'autres cellules sanguines :
  - Antigènes ABO
  - Antigènes HLA de classe I
- Antigène spécifique granulocytaire

MODALITES AVANT TOUTE TRANSFUSION

1) **Vérifier la nécessité absolue de transfuser**

2) **Groupage ABO** (règle des 4 x 2) :
   - 2 déterminations sur 2 prélèvements différents par deux personnes différentes.
   - Chaque détermination : 2 techniques par 2 laborantins différents avec 2 lots de réactifs différents.

3) **Détermination du Rhésus D**

4) **Recherche d'agglutinines irrégulières**

5) **Détermination du phénotype complet pour :**
   - Femme avant la ménopause,
   - Patient déjà allo immunisé,
   - Polytransfusé,
   - Hémopathies malignes,
   - Anémies héréditaires.

6) **Sérologie prétransfusionelle** avec accord du patient : VIH, VHB, VHC.

7) **Epreuve de compatibilité au laboratoire** avant la transfusion si patient.
   - Ayant une RAI positive
   - Si transfusion précédente sans rendement explicable
   - Si antécedent d'hémolyse intravasculaire.

8) **Vérification ultime au lit du malade de la compatibilité ABO** par la personne réalisant la transfusion.
   - Vérification de l'identité du patient, de son groupe et celui de la poche sanguine.
   - Vérification ABO patient et de la poche de sang par la méthode de Beth-Vincent.

COMPLICATIONS INFECTIEUSES DES TRANSFUSIONS

-Infectieux : bactéries, virus, parasites, toxines +++

Choc endotoxinique en cours de transfusion :

- Frissons, myalgie, douleur abdominale voire choc

Conduite à tenir :

- Arrêt de transfusion,
- Traitement du choc,
- Eliminer une hémolyse par incompatibilité ABO,
- Envoie de la poche en culture,
- Hémocultures,
- Début d'une Antibiothérapie IV à large spectre,
- Surveillance.

Prévention :

- Eliminer les dons sanguins de donneurs fébriles,
- Asepsie rigoureuse,
- Surveillance des premières minutes de transfusion.

Virus : *(VIH, VHB, VHC, HTLV-1+2, CMV)*

- Sérologie pré-transfusionnelle
- Nouveau bilan à 4 mois
- En cas de transfusions itératives → sérologie tous les 6 mois.

COMPLICATIONS GENERALES DES TRANSFUSIONS

Accidents circulatoires :

- Ischémie : peur de transfuser (ex. : > 60 ans avec Ht < 28 % → risque coronaire ++).
- Surcharge avec œdème aigu pulmonaire → adapter le débit de transfusion (< 5 ml/min).

Autres :

- Thromboembolie → utilisation de filtre qui stoppe les micro-emboles de la poche.
- Trouble métaboliques :
  - Hypocalcémie : la poche contient du citrate (si transfusions massives) → traitement par chlorure de calcium
  - Hyperkaliémie : par hémolyse.
- Hypothermie.
- Surcharge en fer secondaire post-transfusionnelle (1 L de sang → 0,5 g de fer)
- Troubles de l'hémostase : par dilution des plaquettes et des facteurs de la caogulation.

Hémolyse aiguë intravasculaire par incompatibilité ABO :

-Clinique :

- Dès 50 mL (brûlures, céphalées, douleurs lombaires) puis choc, coagulation intravasculaire disséminée, Insuffisance rénale aiguë oligoanurique.

-Physiopathologie :

- Patients possédants des anticorps réguliers dirigés contre les globules rouges de la poche, ce qui provoque une hémolyse massive.

-Conduite à tenir :

- Arrêt de la perfusion,
- Traitement du choc,
- Vérification au lit du patient de la compatibilité,
- Envoie de la poche et du sang du receveur au laboratoire et à la banque du sang,
- Bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine, créatinine, ionogramme, LDH), NFS, TP, TCA, Hémoglobinurie),
- RAI, test des Coombs répétés,
- Prévenir l'Hémovigilance et l'Etablissement Français du Sang.

COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES DES TRANSFUSIONS

Syndrome frisson-hyperthermie :

-Clinique :
- Frisson, fièvre, mais la tension artérielle reste normale, érythème de la face.

-Physiopathologie :
- Si le receveur possède des Ac anti-HLA dirigés contre les plaquettes ou les globules blancs (moins fréquent avec la déleucocytation systématique)
- Non immunologique : infectieux ou toxiques.

-Conduite à tenir :
- TOUJOURS ELIMINER une HEMOLYSE AIGUE OU UNE INFECTION
- Confirmation par recherche d'Ac anti-HLA.

Accidents retardés :

-Clinique :
- Hémolyse (ictère, frissons, fièvre) voire asymptomatique avec juste une inefficacité transfusionnelle).

-Physiopathologie :
- Secondaire à la présence d'allo-Ac irréguliers présents à des titres faibles qui sont réactivés par la transfusion provoquant une hémolyse 3 à 7 jours après.

-Biologie :

Inefficacité transfusionnelle : persistance de l'anémie.

Hémolyse intra-tissulaire :
- Elévation de la bilirubine libre, des LDH, baisse de l'haptoglobine.

Mise en évidence de l'accident immunologique :
- Test de Coombs direct voire élution, recherche d'anticorps irréguliers.

Purpura post-transfusionnel :

-Clinique :

- Rare, thrombopénie < 10000/mm^3, 5-10 jours après la transfusion de plaquettes, syndrome hémorragique.

-Physiopathologie :

- Les plaquettes sont détruites par des allo-anticorps anti-HPA la, chez une femme HPA-la négative et qui a été immunisée par une grossesse ou une transfusion antérieure.

-Biologie :

- On met en évidence la présence des anticorps.

Réactions allergiques :

-Clinique :

- De la simple urticaire au choc anaphylactique.

-Physiopathologie (plusieurs mécanismes possibles) :

- Présence d'Anticorps anti-IgA développés chez les patients ayant un déficit congénital en IgA.
- Présence d'Anticorps anti-F VIII chez les hémophiles.
- Apport par la transfusion de molécules impliquées dans les réactions allergiques : IgE, histamine, sérotonine, ... (intérêt d'exclure les donneurs présentant un terrain atopique).

COMPLICATIONS IMMUNOLOGIQUES DES TRANSFUSIONS

Etat réfractaire aux transfusions plaquettaires :

-Clinique :

- Persistance de la thrombopénie malgré les transfusions. On parle d'état réfractaire lorsque que le rendement est inférieur à 20 % lors de deux épisodes transfusionnels successifs.

-Physiopathologie :

- Allo-immunisation anti-HLA avec destruction des plaquettes.

-Prévention :

- Concentrés déleucocytés, irradiation des produits sanguins labiles.
- Maîtrise des indications transfusionnelles.

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) :

-Clinique :

- Elle survient chez les sujets immunodéprimés sévèrement, chez les patients atteints d'une immaturité immunitaire profonde ou au cours des transfusions intrafamilliales.
- Mortelle dans 90 à 100 % des cas.

-Physiopathologie (plusieurs mécanismes possibles) :

- Greffe de cellules immuno-compétentes contenues dans le produit transfusés chez un receveur incapable de la rejeter.

-Prévention :

- Irradiation des produits sanguins bloquant la multiplication des lymphocytes T.

PREVENTION DES COMPLICATIONS TRANSFUSIONNELLES

-Sélection des donneurs :

Interrogatoire : antécédents, médicaments (aspirine, ...), mode de vie pour écarter :

- Les sujets à risque de MST
- Les sujets ayant eu une brucellose sont exclus du don pendant 2 ans après négativité du sérodiagnostic de Wright
- Les sujets revenant d'un pays impaludé depuis moins de 4 mois
- Les sujets présentant un terrain atopique.

Examen clinique systématique

Biologie :

- Groupe sanguin, rhésus, RAI
- Hémoglobine, hématocrite
- Sérologies : Syphilis, VIH, VHC, HTLV I/II, Ag HBs, Ac anti HBc, ALAT
- +/- Si retour d'un pays impaludé depuis plus de 4 mois et moins de 3 ans → sérologie paludisme
- +/- Si transfusion à un patient immunodéprimé ou une femme enceinte → sérologie CMV.

-Produits systématiquement déleucocytés.

-Inactivation virale des produits sanguins labiles.

-Vaccination des patients transfusés contre le VHB et VHA.

-Corticothérapie préventive.

-Chez les patients polytransfusés :

- Sérologies régulières Hépatites B, C, VIH
- Groupe, Rhésus, RAI à refaire régulièrement
    - Si RAI positif → à identifier et à compléter par épreuve de compatibilité
- Transfusions de culots globulaires phénotypés, déleucocytés, déplaquettés
- Bilan martial régulièrement (la ferritine élevée de manière chronique est un des premiers signes d'hémochromatose)
    - Desféral® au long cours (chélateur du fer) pour prévenir l'hémochromatose et ses conséquences (cirrhose, insuffisance cardiaque, endocrinopathies).

REACTION D'INTOLERANCE A UNE TRANSFUSION : CONDUITE A TENIR

Urgence :

- Arrêt de la transfusion,
- Garder la voie d'abord (apprécier la quantité de sang transfusé),
- Vérification de l'identité du malade, du groupe et celui des poches sanguines.

Au laboratoire :

- Vérification Gr, Rh, RAI
  - Du patient sur un prélèvement pré-transfusionnel et sur un nouveau prélèvement
  - Du reliquat de la poche transfusée
- Coombs direct/ test d'élution/ RAI/ épreuve de compatibilité.

Biologie :

- Bilan hémolyse : bilirubine, LDH, haptoglobine, hémoglobinurie
- Fonction rénale
- Bilan hémostase complète (CIVD).

ECG (hyperkaliémie)

Hémocultures : patient et culot transfusé

Traitement :

- Réanimation
- Transfusion de culots globulaires isogroupe, iso-rhésus
- Remplissage vasculaire +/ drogues inotropes
- Traitement éventuel d'une CIVD (plasma frais congelé, héparinothérapie)
- Eventuellement antibiothérapie.

Prévenir l'hémovigilance.

APRES TOUTE TRANSFUSION

A la sortie du malade :

- Lui donner une information orale et écrite claire sur les transfusions qu'il a reçues.
- Remettre au patient un document écrit sur les produits reçus
- Donner l'ordonnance pour les examens de sérologies post-transfusion
- Mise à jour du dossier transfusionnel

Examens post-transfusion :

3 à 4 mois après la transfusion :

RAI, Sérologie VIH (**accord ++)**, sérologie VHC, Ag HBs, Ac HBs, ASAT, ALAT

Suivi post-transfusion :

- Rechercher des accidents différés (fièvre, ictère, ...)
- Recherche une allo-immunisation (RAI, anticorps anti-HLA)
- Iatrogénie : infection, surcharge en fer.

HEMOVIGILANCE

Ensemble des procédures de surveillance de la collecte du sang jusqu'à la surveillance des receveurs. Elle vise à recueillir les informations sur les effets indésirables et d'en prévenir l'apparition.

En cas d'incident transfusionnel :

- En France, cette déclaration est **obligatoire.**
- Dans les 8 heures qui suivent le signalement de l'incident transfusionnel par le médecin ou l'infirmier, le correspondant local de l'établissement de santé et celui de l'établissement de transfusion sanguine doivent être avertis.
- Ensembles, ils rédigent une fiche d'incident transfusionnel (FIT).
- Elle est envoyée au coordinateur régional d'hémovigilance, à l'ASSFaPS et à l'EFS.
- Ce document servira de base pour les analyses.
- Après traitement informatique, ces données viennent compléter la base de données nationale informatisée de l'hémovigilance appelé le GIFIT (gestion informatisée de la fiche d'incident transfusionnel).

Le dossier transfusionnel :

Il est obligatoire en fait partie intégrante du dossier médical. Il contient :

- Résultats des examens d'immuno-hématologie érythrocytaire et leucoplaquettaire
- Copie des prescriptions de Produits sanguins labiles
- Les borderaux de livraison des produits
- Les fiches de tracabilités des produits sanguins transfusés
- Les sérologies pré- et post- transfusionnelles, si elles ont été réalisées
- Une copie des fiches d'incidents transfusionnels
- Une copie de l'information donnée au patient.

N°182-ACCIDENT DES ANTI-COAGULANTS

Action des anticoagulants :

- **Héparine non fractionnée (NHF)** :
  - Liaison à ATIII→ inactive IIa, IXa, Xa. Elimination par le système endothélial et réticulo-endothélial. Action immédiate par voie intra-veineuse.
- **HBPM :**
  - Se lie à ATIII → faible activité anti-IIa et la même activité anti-Xa que HNF. Elimination rénale.
- **AVK :**
  - Inhibent l'activité des facteurs II, VII, IX, X et protéine C, S. Métabolisme hépatique.

Surveillance d'un traitement par anticoagulants :

- HNF :
  - TCA à 4-6 heures après le début du traitement ou après tout changement de posologie et plaquettes.
- HBPM :
  - Dosage de l'activité anti-Xa à H4 et plaquettes.
- AVK :
  - Dosage de INR à 48/96 heures puis /jour jusqu'à 2 INR stables successivement. Cycle à répéter à chaque modification de la posologie. La surveillance est ensuite au minimum mensuelle avec un carnet où l'on porte les INR.

CONTRE-INDICATIONS DES ANTICOAGULANTS

CONTRE-INDICATIONS AUX AVK

Absolues :

- Hypersensibilité connue à ce médicament.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Acide acétylsalicylique à forte dose, miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal, phénylbutazone par voie générale.
- Allaitement.
- Hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

Relatives :

- Risque hémorragique → rapport bénéfice/risque (lésion organique susceptible de saigner, intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale, ulcère gastroduodénal récent ou en évolution, varices œsophagiennes, ...)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- Grossesse.
- Acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique par voie générale, AINS par voie générale, chloramphénicol.

CONTRE-INDICATIONS AUX HEPARINES

Absolues :

- Hypersensibilité à l'héparine.
- Antécédents de thrombopénie grave de type II.
- Maladies hémorragiques constitutionnelles.
- Lésion organique susceptible de saigner, hémorragie intracérébrale.
- Chez les enfants de moins de 3 ans, en raison de la présence d'alcool benzylique dans le flacon de 5 ml.
- Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées pendant un traitement par héparine.

Relatives :

- Accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai est de 72 heures.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Endocardite infectieuse aiguë (en dehors de celles survenant sur prothèse mécanique).
- Les médicaments suivants sont généralement déconseillés en association avec l'héparine : aspirine (anti-inflammatoire), les AINS, le dextran.

COMPLICATIONS DES HEPARINES

Thrombopénie à l'héparine :

-Bénigne par agrégation plaquettaire (J2-J5) :

Progressive, asymptomatique,

Plaquettes > 100000/mm^3.

Conduite à tenir :

- Poursuite du traitement et surveillance plaquettaire.

-Thrombopénie immuno-allergique de type II (J7-J20) :

Brutale, grave, avec des embolies multiples+++, hémorragies,

Plaquettes < 50000/mm^3.

Conduite à tenir :

- Arrêt de l'héparine A VIE,
- Affirmer la thrombopénie (présence d'IgG anti-PF4, en ELISA, test d'aggrégation plaquettaire, sur sang+héparine),
- Anticoagulation par Orgaran® ou Hirudine®,
- Relais précoce par AVK dès que la thrombopénie est supérieure à 100000/mm^3 (l'introduction précocement des AVK dès l'arrêt de l'héparine est déconseillée, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S → gangrènes décrites).
- Traitement symptomatique.
- Prévenir la pharmaco-vigilance.
- Contre indication à VIE des héparines (HNF ou HBPM).
- Surveillance de l'activité anti-Xa, plaquettes, INR.

-Prévention des thrombopathies sous héparines :

- Réintroduction interdite,
- Relais AVK précoce (J1),
- Numération plaquettaire fréquente,
- Utiliser surtout des HBPM (moins de thrombopénies).

Surdosage à l'héparine/hémorragies sous héparine :

Facteurs favorisant les hémorragies sous héparines :

Age > 70 ans

Insuffisance rénale chronique

HNF intra-veineuse en discontinu

Déficit en facteurs de la coagulation

Prise d'aspirine, Clopidogrel associée

-Prévention des hémorragies sous héparine :

- Evaluation du rapport bénéfice-risque (personnes âgées +++)
- Respect des indications et des contre-indications
- Renforcement des controles chez les sujets à risques
- Eviter les gestes invasifs à proximité des sites d'injection
- Administration selon une technique rigoureuse des injections sous-cutanées.

Surdosage à l'héparine/hémorragies sous héparine :

-Conduite à tenir devant une hémorragie sous héparine :

Dans tous les cas :

- Traitement de l'hémorragie ++++.
- Recherche et traitement d'un facteur déclenchant.
- Surveillance par TCA, activité anti-Xa, plaquettes et INR.

SITUATION CLINIQUE	PRISE EN CHARGE
HNF : TCA > = 5	Arrêt une heure, diminuer la dose de 100 UI/h, relais AVK si possible.
HNF : TCA > = 5, hémorragie massive	Arrêt de l'héparine, antagoniste : sulfate de protamine (1 mg neutralise 100 U d'HNF).
HBPM : Anti-Xa > 1	Diminuer les doses de 10 à 20 UI/Kg/j.
HBPM : Anti-Xa > 1 et hémorragies massives	Arrêt de l'HBPM, le sulfate de protamine neutralise moins bien les HBPM (il neutralise surtout l'activité du facteur IIa).

Hémorragies sous AVK :

Toujours rechercher un surdosage +++.



Clinique :

- Epistaxis, ecchymoses : signes d'alarmes,
- Hématomes (psoas ++ avec risque de compression nerveuse, rachis, sous-dural, rétropéritonéal),
- Saignement de lésions sous-jacentes (cancer, ulcère gastro-duodénal, ...),
- Hématurie,
- Nécrose hémorragique des surrénales avec insuffisance surrénale aiguë.

Facteurs de risques hémorragiques :

- Age : elles sont plus fréquentes avec l'âge.
- INR : le risque d'hémorragie double avec chaque point d'INR en plus.
- Pathologies associées : insuffisance rénale sévère, ATCD d'hémorragies digestives, insuffisance cardiaque sévère, les ulcères gastro-duodénaux, l'HTA mal contrôlée.
- Cholestase, atteinte de la flore digestive : modification du métabolisme des AVK.
- Médicaments.
- Durée du traitement : plus elle est longue, plus le risque augmente chez les sujets âgés. Mais le risque est également élevé pendant la phase d'équilibre et pendant la première année de traitement.
- Mauvaise observance.

COMPLICATIONS DES AVK

Hémorragies sous AVK :

Interaction médicamenteuse avec les AVK :

Mécanisme	Potentialisation les AVK INR ↗↗, Risque hémorragique	Inhibition des AVK INR ↙, Protection insuffisante
Absorption digestive	**Ralentisseurs du transit :** Imodium®	**Diarrhée, malabsorption :** Questran®, laxatifs, Sucralfat®
Liaison AVK-Albumine	**Augmentation de la fraction libre des AVK** AINS, sulfamide, fibrates, Lévothyrox®, statines	
Catabolisme hépatique	**Diminution du métabolisme hépatique :** Daktarin®, Triflucan®, Tagamet®, Flagyl®, Métronidazole®, Cimétidine®	**Inducteurs enzymatiques majorant le catabolisme hépatique :** Barbituriques, Tégrétol®, Dihydan®, Rifampicine®, Phénytoïne®
Synthèse des facteurs Vit. K dépendants	**Baisse de la synthèse** AINS, cholestase, Cordarone®, Insuffisance hépatique	**Augmentation de la synthèse** Œstrogènes, Corticoïdes, apport de Vitamine K

Associations contre-indiquées : Aspirine > 3 g/j, Daktarin® (miconazole), phénylbutazone

Antagonistes des AVK :

- Administration de vitamine K : per-os ou en intraveineux. Elle est efficace en 6 à 8 heures.
- Perfusion des facteurs II, VII, IX, X (PPSB® ou Kaskadil®) : 20 à 30 U de facteur IX/Kg) pour rétablir une hémostase normale. Attention au risque de thrombose → pas plus de 40 U/Kg et relais par une héparinothérapie dès que l'INR est revenu à la normale.
- Transfusion de plasma frais congelé : en cas d'hémorragies graves avec transfusions massives.

COMPLICATIONS DES AVK

Hémorragies sous AVK :

Dans tous les cas :

- Type de l'AVK : quelle est sa demie-vie ? ++++
- Traitement de l'hémorragie ++++
- Rechercher une cause déclenchante au surdosage
- Transfusion éventuelle

Situation clinique	Conduite à tenir
INR < 5, pas de saignement	• Sauter la prochaine prise • Diminuer les doses de la nouvelle prise • Nouveau cycle de contrôle de l'INR
INR 5-9, Pas de saignement ou minime Pas de facteurs de risque hémorragique	• Ne pas prendre les deux prochaines prises • Réduire les doses par la suite • Nouveau cycle d'INR quotidiens
INR 5-9 Pas de saignement ou minime Facteurs de risque hémorragique	• Ne pas prendre la prochaine dose d'AVK • Vitamine K : 1-2,5 mg PO ou 0,5-1 mg IV • Nouveau cycle d'INR quotidiens
INR 5-9 Chirurgie semi-urgente (plus de 12 heures)	• Arrêt des AVK • 1 à 2 mg de Vitamine K en IVL • Faire un INR 6 heures après • En fonction de l'INR, on renouvelle la vitamine K
INR > 9, Pas de saignement **Saignement mineur**	• Hospitalisation, arrêt des AVK • Vitamine K : 3 à 5 mg per os ou 1-1,5 mg en IV • INR deux fois par jour • Renouveler le traitement par Vitamine K en fonction de l'INR • Reprendre les AVK une fois l'INR revenu à la normale en diminuant les doses
Saignement majeur **Chirurgie Urgente (dans les 12 heures)**	• Hospitalisation • Arrêt des AVK • Vitamine K : 10 mg IVL • PPSB (en IV) selon l'urgence • Selon l'INR Vit K à 12 heures • Reprise selon la clinique aux mêmes doses ou plus faible si hémorragies

Autres complications des AVK :

Grossesse :

- Les AVK sont contre-indiqués pendant la grossesse surtout pendant le 1[er] trimestre et pendant l'allaitement.
- Ils sont tératogènes : Hypoplasie nasale, cécité, malformations cérébrales, ...
- Contraception efficace ++++

Nécrose cutanée :

- Rares mais graves chez les patients ayant un déficit constitutionnel en protéine C.
- Elle survient dans les 5 premiers jours de traitement alors que l'anticoagulation n'est pas encore efficace.
- Elles sont situées sur la partie haute du tronc et sur les extrémités.
- La biologie met en évidence une chute du facteur VII et de la protéine C alors que le II, IX et le X sont encore normaux.

Prévention des complications des AVK :

- Evaluation soigneuse du rapport du bénéfice au risque individuel lors de la prescription.
- Respect des indications et des contre-indications.
- Dépister les anomalies de l'hémostase.
- Recherche des interactions médicamenteuses.
- Pas de dose de charge.
- Surveillance rapprochée par l'INR au début puis contrôle mensuel.
- Education du patient : attention à l'automédication, intérêts des contrôles réguliers, tenue du carnet de surveillance, apprentissage des signes évoquant un surdosage, ...
- Renforcement des contrôles chez les sujets à risques (insuffisant rénal, personne âgée, insuffisant hépatique...).
- Bonne coordination médecin traitant/spécialiste.
- Rôle du laboratoire → signaler au médecin les résultats anormaux.
- Prise en charge rapide en cas de saignement.

TRAITEMENT PAR ANTICOAGULANTS

Traitement par HNF / HBPM
Indications et Posologies

Indications	HNF	TCA	HBPM
Thrombose, Embolie Pulmonaire Traitement curatif	5000 UI IV bolus, puis 1000-1500 UI/h	2-2,5	100 UI/Kg/12 h SC
Thrombose, Embolie Pulmonaire Traitement préventif	5000 UI SC/12 h	< 1,5	100 UI/Kg/12 h SC
IDM avec traitement thrombolytique	5000 UI IV bolus, puis 1000 UI/h	1,5-2,5	100 UI/Kg/12 h SC
IDM avec thrombus mural	8000 UI/8 h SC + AVK	1,5-2	100 UI/Kg/12 h SC
Angor instable	5000 UI IV bolus puis 1000 UI/h	1,5-2,5	100 UI/Kg/12 h SC
Traitement préventif en chirurgie générale	5000 UI/12 h SC	< 1,5	100 UI/Kg avant puis /12 h
Traitement préventif en orthopédique	10000 UI/12 h SC	1,5	100 UI/Kg avant puis /12 h

PRINCIPES DU RELAIS HEPARINES → AVK :

- Ils seront introduits entre 1 et 3 jours après le début de l'héparinothérapie
- 1 cp d'AVK pour commencer sans changer l'héparinothérapie
- INR à 48 heures. Modification du dosage d'AVK par 1/4 de cp et INR 48 heures après
- L'INR doit être stable sur 2 prélèvements successifs avant d'arrêter l'héparine
- Par la suite INR tous les 15 jours puis tous les mois.

Traitement par AVK : Indications et Posologies

Maladie	INR	Durée
TVP, traitement préventif	1,5-2,5	Au long cours
TVP, traitement curatif	2-3	3-6 mois
AC/FA		Au long cours
Infarctus du myocarde		2-3 mois
Cardiomyopathies		Au long cours
Prothèse biologique		Au long cours
Antiphospholipides	2,5-3,5	Au long cours
Prothèse métallique		Au long cours

AVK disponibles :

DCI	Nom	1/2 Vie	Temps de retour de INR à la Normale après arrêt du traitement
Acénocoumarol	Sintrom®	8 h	2-3 jours
Phénindione	Pindione®	5-10 h	1-2 jours
Tioclomarol	Apegmone®	24 h	2-4 jours
Fuindione	Préviscan®	30 h	3-4 jours
Warfarine	Coumadine®	35-45 h	4 jours

N°202-ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG
(Conduite à tenir)

Définition :

- Contact avec du sang ou un liquide biologique contaminé par du sang, lors d'une piqûre, coupure, projection sur la peau ou les muqueuses.
- Par extension : relations sexuelles non protégées, partage de matériel IV pour les drogues.

Risques de contamination virale :

VIH	0,3 %	→ En l'absence de prophylaxie après un accident percutané.
VHC	3 %	
VHB	30 %	→ En l'absence de vaccination !



Conduite à Tenir immédiatement :

- Ne pas faire saigner.
- Nettoyer avec savon et eau.
- Rincer.
- Désinfecter : Dakin ++, Alcool 70°, Bétadine jaune pendant 5 minutes.
- Si projection muqueuse/yeux : rincer au sérum physiologique 5 minutes.
- Notification de l'AES dans le cahier d'infirmerie.

ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG

Evaluation des facteurs de risques de la transmission :

- Blessure profonde, pas de gants, aiguille creuse, IV, intra-artériel
- Rapport anal réceptif, pendant les règles, avec lésions génitales
- Partage immédiat de la seringue, dernier à l'utiliser, partage de l'aiguille
- Patient source avec charge virale élevée
- Pas de prophylaxie antirétrovirale



Prélèvements à réaliser :

Sujet source → **En urgence :**

- Sérologie rapide VIH1 et VIH2 **(avec accord+++)**,
- Ag HBs, Ac anti-HBc,
- Sérologie VHC,
- Si VIH + connu : charge virale, CD4, traitements antérieurs.

Sujet contact :

- Sérologie rapide VIH1 et VIH2 (**avec accord +++),**
- Ac anti-HBs,
- Sérologie VHC,
- ASAT, ALAT.

La sérologie VIH rapide donne le résultat en moins de 1 heure. *Elle n'a en revanche pas de valeur diagnostique (il faut la confirmer par deux tests Elisa sur deux prélèvements différents).*

DECISION DE PROPHYLAXIE CONTRE VIH :

Si patient VIH + :

Risque	Patient SIDA/ CV élevée	CV basse
Important	Traitement +++	Traitement +++
Moyen	Traitement +++	Traitement possible
Faible	Traitement possible	Traitement non recommandé

Si patient VIH - → juste surveillance sérologique

Si patient inconnu, refus de la sérologie → traitement selon le type d'exposition, clinique du patient, arguments épidémiologiques...

Modalité de la prophylaxie contre le VIH :

Elle réduit de 80 % le risque de transmission

- Doit être débutée dans les 4 heures qui suivent l'AES
- Pour une durée d'un mois
- Trithérapie avec 2 INRT + (1 IP ou 1 INNRT ou 1 INRT)
- Réévaluation à 48 h par médecin référent +++
- Suivi clinique (Syndrome de primo-infection) et biologique pendant un mois (NFS, BHC).

DECISION DE PROPHYLAXIE CONTRE VHB :

Statut du contact	Conduite à tenir
Non vacciné et sujet source VHB +	Ig anti-VHB 500 UI + Vaccination
Non vacciné et sujet source VHB -	Vaccination
Vacciné mais Ac-HBs < 10 UI/ml	Rappel vaccinal
Vacciné et Ac-HBs > 10 UI/ml	Rien

Dans tous les cas :

- 1/3 payant
- Déclaration de l'accident du travail dans les 24 heures
- Déclaration à la médecine du travail dans les 48 heures
- Suivi sérologique (VIH, VHB, VHC, ASAT, ALAT) régulier M1, M3, M6 à la médecine du travail
- Rapports sexuels protégés pendant un mois.

Mesures de préventions des AES :

- A toujours respecter pour tous les gestes médicaux (même si patient VIH - !!!)
- Formation du personnel soignant
- Désinfecter les plaies avec un désinfectant
- 2 paires de gants, lunettes, ne pas recapuchonner les aiguilles, utilisation de conteneurs, pas d'aiguilles droites, ...
- Vaccination contre VHB +++
- Surveillance par CLIN
- Médecine du travail...